



Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

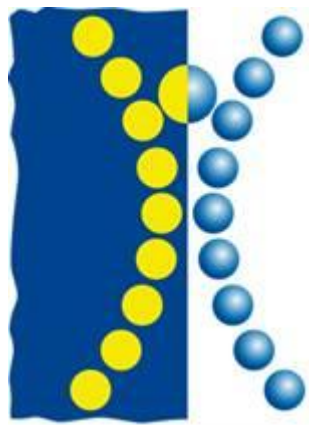
Especialidade em Arritmologia

Efeitos da Hemodiálise na Eletrofisiologia Cardíaca em Doentes com Insuficiência Renal Crónica

Cláudia Cristina Barbosa de Almeida

Coimbra, Março de 2014

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

Efeitos da Hemodiálise na Eletrofisiologia Cardíaca em Doentes com Insuficiência Renal Crónica

Mestrando: Cláudia Cristina Barbosa de Almeida

Orientador: Doutor Telmo Pereira

Co-orientador: Doutor Rui Filipe

Coimbra, Março de 2014

“A ciência de hoje é a tecnologia de amanhã”

Edward Teller

Agradecimentos

A todos os participantes no estudo, que na sua difícil condição nunca negaram a participação;

À direção dos serviços de Cardiologia do HAL, ULSCB – Dr. Francisco Paisana e de Nefrologia do HAL, ULSCB – Dr. Ernesto Rocha e Enfermeiro Chefe Jorge Mendes, pela disponibilidade;

A todos os enfermeiros que prestam serviço na Unidade de Diálise do HAL – ULSCB, pela colaboração;

Aos orientadores Telmo Pereira e Rui Filipe pela incansável atenção;

E muito especialmente...

Aos meus amigos Cardiopneumologistas com quem tenho a sorte de trabalhar: Lúdia Mota, Valéria Ramos, Márcio Oliveira, Ana Ramalhão, Juliana Azevedo, Catarina Nogueira e José da Silva, pelas “trocas e baldracas”, palavras amigas, total colaboração e disponibilidade;

Ao meu marido, José Cacheira, pela inesgotável paciência e apoio incondicional!

A todos, Muito Obrigada!

Índice

AGRADECIMENTOS	II
ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS	X
RESUMO	XII
ABSTRACT	XV
INTRODUÇÃO	18
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	21
1 Doença Renal Crónica	22
1.1 Definição	22
1.1.1 Lesão Renal	23
1.1.2 Taxa de Filtração Glomerular	24
1.2 Classificação	24
1.3 Fatores de Risco	25
1.3.1 Diabetes Mellitus	26
1.3.2 Hipertensão Arterial	26
1.3.3 Obesidade e Síndrome Metabólico	27
1.3.4 Tabagismo	28
1.3.5 Idade	29
1.3.6 Doenças Cardiovasculares	29
1.4 Insuficiência Renal	32
1.4.1 Insuficiência Renal Crónica	32
1.4.1.1 Síndrome Urémica	33
1.4.1.2 Sinais e Sintomas	33

1.4.1.3	Diagnóstico Laboratorial e Imagiológico	34
1.4.2	Insuficiência Renal Aguda	35
1.4.2.1	Diagnóstico	36
1.4.2.2	Avaliação Clínica	37
1.4.2.3	Tratamento	38
2	Métodos dialíticos	39
2.1	Diálise Peritoneal	40
2.2	Hemodiálise	41
2.2.1	Dose da Diálise	44
2.2.2	Duração e Frequência das Sessões	44
2.2.3	Complicações Associadas á Hemodiálise	45
2.2.3.1	Hipotensão Arterial	46
2.2.3.2	Cãibras Musculares	46
2.2.3.3	Náuseas e Vômitos	46
2.2.3.4	Síndrome das Pernas Irrequietas	47
2.2.3.5	Cefaleias	47
2.2.3.6	Dor no Peito e Dores nas Costas	47
2.2.3.7	Comichão/ Prurido	47
2.2.3.8	Febre e Calafrios	47
2.2.3.9	Síndrome do Desequilíbrio	48
2.2.3.10	Reações ao Dializador	48
2.2.3.11	Arritmias Cardíacas	48
2.2.3.12	Tamponamento Cardíaco	49
2.2.3.13	Hemorragia Intracraniana	49
2.2.3.14	Convulsões	49
2.2.3.15	Hemólise e Embolismo Aéreo	49
3	Doença Cardiovascular e Doença Renal Crónica	50
3.1	Fisiopatologia da Doença Cardiovascular na Doença Renal Crónica	51
3.2	Fatores de Risco	52
3.3	Patologias Cardiovasculares na Insuficiência Renal Crónica	55
3.3.1	Hipertensão Arterial	55

3.3.2	Doença Cardíaca Isquémica	57
3.3.3	Doença Pericárdica	59
3.3.4	Hipertrofia Ventricular Esquerda e Insuficiência Cardíaca	60
3.3.5	Endocardite	61
3.3.6	Arritmias	61
3.3.7	Dislipidémia	62
4	Arritmias e Doença Renal Crónica	63
4.1	Doença Renal Crónica: Substrato para Arritmias Cardíacas	64
4.1.1	Intervalo QT e Doença Renal Crónica	65
4.1.2	Cardiomiopatia	67
4.1.3	Doença Isquémica Cardíaca	69
4.1.4	Inflamação	69
4.1.5	Trocas e Alterações Eletrolíticas	70
4.1.6	Sistema Nervoso Autónomo	71
4.1.6.1	Variabilidade da Frequência Cardíaca e Doença Renal Crónica	72
4.2	Avaliação do Risco Arritmico	74
4.3	Prevenção da Morte Súbita Cardíaca	74
5	Métodos Não Invasivos de Estratificação de Risco Arritmico	77
5.1	Variabilidade da Frequência Cardíaca	77
5.1.1	Sistema Nervoso Autónomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca	79
5.1.2	Quantificação da Variabilidade da Frequência Cardíaca	80
5.1.2.1	Métodos lineares	81
5.1.2.2	Métodos Não Lineares	89
5.1.3	Usos Diagnósticos da Variabilidade da Frequência Cardíaca	90
5.2	Turbulência da Frequência Cardíaca	91
5.2.1	Quantificação e Cálculo da TFC	92
5.2.2	Mecanismo Fisiológico da Turbulência da Frequência Cardíaca	93
5.2.3	Aplicações Clínicas da Turbulência da Frequência Cardíaca	93
5.3	Despolarização e Repolarização Cardíacas	95
5.3.1	Intervalo QT	96
5.3.1.1	Correção do Intervalo QT para a Frequência Cardíaca e Idade	97

5.3.2	Dispersão Transmural da Repolarização Cardíaca	98
5.3.2.1	Dispersão do Intervalo QT	99
5.3.2.2	Onda T	101
5.3.2.3	Intervalo JTend	102
5.3.2.4	Onda P	102
5.3.2.5	Complexo QRS	104
PARTE II - CONTRIBUIÇÃO PESSOAL		105
I.	Conceptualização do Estudo	106
II.	Material e Métodos	107
1.	Amostra	107
2.	Procedimento	108
3.	Tratamento Estatístico	113
III.	Resultados	114
1.	Descrição da amostra	114
2.	Estudo do intervalo QT	126
2.1	Evolução durante a sessão de hemodiálise	126
2.2	Intervalo QT e Antecedentes Cardiovasculares	127
2.3	Intervalo QT e Fatores de Risco Cardiovasculares	128
2.4	Intervalo QT e Arritmias	129
2.5	Intervalo QT e Hipertrofia Ventricular Esquerda	130
2.6	Intervalo QT e Dilatação Ventricular Esquerda	131
2.7	Intervalo QT e Função Ventricular Esquerda	132
3.	Estudo dos Intervalos JTend e Tpeak-Tend	133
3.1	Evolução durante a sessão de hemodiálise	133
4.	Estudo da Dispersão da onda P e da Dispersão do Complexo QRS	135
4.1	Evolução durante a hemodiálise	135
5.	Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca	136
6.	Estudo da Turbulência da Frequência Cardíaca	137
7.	Evolução da Tensão Arterial com a Hemodiálise	138

8. Estudo relativo á Existência de Arritmias _____	139
9. Estudo do Índice de Sokolow-Lyon _____	140
IV. Discussão e Conclusões _____	145
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	157
ANEXOS _____	175
Anexo 1 – Termo de Consentimento Informado _____	176
Anexo 2 – Cálculo da Turbulence Slope _____	178
Anexo 3 - Formulário _____	181

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1: Índice Triangular	84
Figura 2: Poincare Plot	85
Figura 3: Bandas Espetrais	88
Figura 4: Distribuição da amostra por género	107
Figura 5: Distribuição da amostra por etiologia da insuficiência renal crónica terminal	115
Figura 6: Distribuição da amostra por fatores de risco	116
Figura 7: Distribuição da amostra por antecedentes cardiovasculares	117
Figura 8: Distribuição da amostra por terapêutica.....	118
Figura 9: Distribuição da amostra por alteração ecocardiográfica do VE.....	120
Figura 10: Distribuição da amostra por função ventricular esquerda.....	120
Figura 11: Distribuição da amostra por ritmo registado no Holter.....	124
Figura 12: Distribuição da amostra por disritmia ventricular e supraventricular.	124
Figura 13: Intervalo QT antes e depois da Hemodiálise.....	126
Figura 14: Intervalos Tpeak-Tend e JTend antes e depois da hemodiálise	133
Figura 15: Dispersão da onda P e dispersão do complexo QRS antes e depois da hemodiálise	135
Figura 16: Tensão arterial antes e depois da hemodiálise	138
Figura 17: Índice de Sokolow-Lyon antes e depois da hemodiálise.....	140
Figura 18: Estudo da relação entre o Índice de Sokolow-Lyon e o peso.....	142
Figura 19: Curva ROC do Índice de Sokolow-Lyon e hipertrofia ventricular esquerda	144

Tabela 1: Estádios da doença renal crónica e respetivas recomendações na detecção, avaliação e gestão.	25
Tabela 2: Fatores de risco e possíveis desfechos	31
Tabela 3: Sinais e sintomas da síndrome urémica	34
Tabela 4: Estadiamento da Insuficiência Renal Aguda	37
Tabela 5: Características do tratamento hemodialítico	43
Tabela 6: Manifestações da DCV e fatores risco associados.....	54
Tabela 7: Valores Normais para a Variabilidade da Frequência Cardíaca	89
Tabela 8: Valores de referência das análises laboratoriais	113
Tabela 9: Distribuição da amostra por valores analíticos laboratoriais.	119
Tabela 10: Estudo do intervalo QT e antecedentes cardiovasculares	127
Tabela 11: Estudo do intervalo QT e fatores de risco CV	128
Tabela 12: Estudo intervalo QT e arritmias	129
Tabela 13: Estudo do intervalo QT e hipertrofia ventricular esquerda.....	130
Tabela 14: Estudo do intervalo QT e dilatação ventricular esquerda	131
Tabela 15: Estudo do intervalo QT e função ventricular esquerda.....	132
Tabela 16: Estudo dos intervalos Tpeak-Tend e JTend e hipertrofia ventricular esquerda	134
Tabela 17: Estudo da variabilidade da frequência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda.....	136
Tabela 18: Estudo da turbulência da frequência cardíaca e dilatação ventricular esquerda	137
Tabela 19: Estudo quanto às arritmias	139
Tabela 20: Estudo do Índice Sokolow-Lyon e dilatação ventricular esquerda.	141
Tabela 21: Estudo do Índice de Sokolow-Lyon e função ventricular esquerda	141

Lista de abreviaturas

DCV – Doenças Cardiovasculares

DTR – Dispersão Transmural da Repolarização

DM – Diabetes Mellitus

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença Renal Crónica

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

ECG – Eletrocardiograma de 12 derivações

EV – Extrassístole Ventricular

ESV – Extrassístole Supraventricular

FC – Frequência Cardíaca

FFT – Transformada de Fast Fourier

Í. SL – Índice de Sokolow-Lyon

HAL – Hospital Amato Lusitano

HD - Hemodiálise

HTA – Hipertensão Arterial

IMC – Índice de Massa Corporal

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal Crónica

MAPA – Medição Ambulatória da Pressão Arterial

MSC – Morte Súbita Cardíaca

PP – Pressão de Pulso

PA – Potencial de Ação

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

TA – Tensão Arterial

TFC – Turbulência da Frequência Cardíaca

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TO – Turbulence Onset

TS – Turbulence Slope

ULSCB – Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

VE – Ventriculo Esquerdo

Resumo

As doenças cardiovasculares são a maior causa de morte entre os insuficientes renais crónicos em tratamento hemodialítico. Estes doentes apresentam uma alta taxa de mortalidade e morbilidade devido a doenças cardíacas, estando a morte súbita cardíaca implicada nestes números. Se por um lado, este facto é devido às características e evolução da insuficiência renal crónica o que torna estes indivíduos especialmente suscetíveis a alterações cardiovasculares, por outro, a hemodiálise constitui por si só constitui um elevado fator de stress cardíaco e hemodinâmico, comprometendo também todo o sistema nervoso autónomo e acarretando assim um risco elevado de morte devido a arritmias ventriculares. É por esta razão que a aplicação de técnicas não invasivas e eletrocardiográficas se tornam cada vez mais importantes na avaliação de IRCT, pois permite classificar e estratificar doentes em risco de morte súbita cardíaca devido a arritmias malignas.

O objetivo principal desta investigação é avaliar quais os efeitos na eletrofisiologia cardíaca associados á terapia hemodialítica com base na eletrocardiografia e através de várias técnicas não invasivas. Estas vão por um lado, analisar a despolarização e repolarização ventriculares/ auriculares e a sua heterogeneidade das células miocárdicas, e por outro avaliar o funcionamento do sistema nervoso autónomo através da variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca. Desta forma pretende-se aprofundar qual o risco arritmico associado á terapia hemodialítica.

A amostra em estudo é constituída por 52 doentes que realizam hemodiálise na Unidade de Diálise do Hospital Amato Lusitano da Unidade Local de Saúde de C. Branco, em que 40.4% (n=21) são mulheres e 59.6% (n=31) são homens, sendo a idade média de 67.73 ± 16.749 anos (idade mínima de 26 anos e idade máxima de 92 anos). A todos os indivíduos foram ligados Holter antes da terapia hemodialítica tendo sido desligados após o final da mesma. A variabilidade da frequência cardíaca e a

turbulência da frequência cardíaca foram avaliadas e calculadas com base no registo obtido. Para além do Holter também foi realizado um ECG de 12 derivações a cada um dos indivíduos antes e após a terapia hemodialítica, sendo posteriormente medidos e calculados os parâmetros eletrocardiográficos: intervalo QT, intervalo QTc, dispersão do QT, intervalo Tpeak-Tend, intervalo JTend, dispersão do complexo QRS, dispersão da onda P e Índice de Sokolow-Lyon. Verificámos que a arritmia mais prevalente registada no Holter foi a taquicardia supraventricular ocorrida em 40.4% dos indivíduos, seguida da taquicardia ventricular com 11.1%. Apenas 3.8% dos indivíduos apresentaram fibrilhação auricular paroxística durante a terapia hemodialítica. Constatámos que com o decorrer desta ocorre um aumento estatisticamente significativo dos intervalos QT, QTc e dispersão do QT. O intervalo QT médio antes da hemodiálise é de 424.44 ± 42.61 ms, e após este tratamento aumenta para 439.11 ± 45.91 ms, ocorrendo uma diferença média de 14.66 ± 32.58 ms. Antes da terapia hemodialítica o valor do intervalo QTc médio é de 457.44 ± 38.29 ms, aumentando para 489.53 ± 50.85 ms depois de terminada a sessão, correspondendo a uma diferença média de 32.08 ± 50.22 ms. No que diz respeito á dispersão do intervalo QT, a hemodiálise provoca um aumento no mesmo de 8 ± 67.47 ms, ou seja, do valor de 63.5 ± 32.55 ms passa para 79.55 ± 44.41 ms. Não se verificou qualquer relação estatística entre os intervalos QT, QTc e dispersão do QT com a HVE ou a função ventricular esquerda diminuída, verificando-se que o intervalo QT e a dispersão do intervalo QT após a hemodiálise são superiores nos doentes com dilatação ventricular esquerda comparando com os doentes sem dilatação do ventrículo esquerdo, sendo as diferenças médias de 31.53 ms e 30.91 ms respetivamente. O intervalo Tpeak-Tend apresenta um aumento significativo de 107.27 ± 24.81 ms para 124.54 ± 22.76 ms, correspondendo a uma diferença média de 17.27 ± 28.14 ms. Não foram encontradas outras relações estatísticas entre o intervalo Tpeak-Tend e restantes variáveis estudadas. O intervalo JTend, não apresentou qualquer variação significativa com a hemodiálise, verificando-se apenas que nos doentes com hipertrofia ventricular esquerda o intervalo medido após a hemodiálise é menor cerca de 48.56 ms, comparando com os doentes sem hipertrofia ventricular esquerda. Relativamente á dispersão da onda P e á dispersão do complexo QRS, não foi encontrada qualquer alteração significativa com a terapia hemodialítica. A dispersão do

complexo QRS revelou-se superior nos indivíduos sem fatores de risco cerca de 24.39 ms.

Em relação á variabilidade da frequência cardíaca, apenas o componente SDNN index isolado manifestou uma relação estatística com a hipertrofia ventricular esquerda. Na presença desta os doentes apresentam o SDNN index reduzido em cerca de 13.13 ms, comparando com os doentes sem hipertrofia ventricular esquerda. Relativamente á turbulência da frequência cardíaca, esta investigação demonstrou que nos doentes com dilatação do ventrículo esquerdo, o valor médio de TO3 é de 1.25 ± 1.87 e sem dilatação do VE é de -0.54 ± 2.08 .

Desta forma, conclui-se que a hemodiálise provoca um aumento real e significativo do intervalo QT, QTc e da dispersão QT, afirmando-se a suscetibilidade e vulnerabilidade às arritmias malignas dos insuficientes renais crónicos sujeitos a este tratamento. Este facto aumenta assim o seu risco de morrer subitamente de causa cardíaca. Outros parâmetros descritos como substratos arrítmicos e estando por isso associados á morte súbita cardíaca, como a turbulência da frequência cardíaca ou a variabilidade da frequência cardíaca não encontraram neste trabalho a confirmação da sua relação com o aumento do risco arrítmico em doentes hemodialisados.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death amongst patients suffering from chronic renal failure and undergoing haemodialysis. These patients have a high rate of mortality and morbidity due to heart disease, including sudden cardiac death. Whilst this is mainly due to the characteristics of chronic renal failure and its evolution, which make these individuals particularly susceptible to cardiovascular changes, it is also a consequence of haemodialysis, which itself is a high factor of cardiac and haemodynamic stress, affecting also the whole autonomic nervous system and causing a high risk of death due to ventricular arrhythmias. Hence, the application of non-invasive and electrocardiographic techniques is increasingly important since it can classify and stratify patients at risk of sudden cardiac death due to malignant arrhythmias.

The main objective of this research is to evaluate which effects on cardiac electrophysiology are associated with haemodialysis, based on electrocardiography and through various non-invasive techniques. These will assess the ventricular/atrial depolarization and repolarization and its heterogeneity in myocardial cells, and also evaluate the functioning of the autonomic nervous system by heart rate variability and heart rate turbulence. Thus it is intended to better ascertain the arrhythmic risk associated with haemodialysis.

The study sample consists of 52 patients on haemodialysis in the Dialysis Unit of the Hospital Amato Lusitano, Local Health Unit of Castelo Branco, in which 40.4% (n=21) are women and 59.6% (n=31) are men, with an average age of 67.73 ± 16.749 years (minimum age 26 years and maximum age 92 years). All individuals were connected to a Holter device before haemodialysis and the monitor was removed once the treatment was complete. The heart rate variability and heart rate turbulence were evaluated and calculated through the data collected. In addition to the Holter, a 12-lead ECG was also performed to each individual before and after haemodialysis and all electrocardiographic parameters were measured and calculated, including: QT, QTc, QT dispersion, Tpeak-Tend interval, interval range JTend, QRS dispersion, P-wave

dispersion and Sokolow-Lyon Index. We found that the most prevalent arrhythmia on the Holter was the supraventricular tachycardia which occurred in 40.4% of individuals studied, followed by ventricular tachycardia in 11.1%. Only 3.8% of patients had paroxysmal atrial fibrillation during haemodialysis. It was determined that during the course of haemodialysis there is a statistically significant increase in the QT, QTc and QT interval dispersion. The mean QT interval before haemodialysis is 424.44 ± 42.61 ms, and after this treatment it increases to 439.11 ± 45.91 ms, with a mean difference of 14.66 ± 32.58 ms. Before haemodialysis the average value of the QTc interval is 457.44 ± 38.29 ms, increasing to 489.53 ± 50.85 ms after the completion of the session, with a mean difference of 32.08 ± 50.22 ms. Haemodialysis causes an increase in the dispersion of the QT interval of 8 ± 67.47 ms, from 63.5 ± 32.55 ms to 79.55 ± 44.41 ms. There was no statistical link between the QT, QTc and QT dispersion with LVH or reduced left ventricular function, with the QT interval and QT interval dispersion after haemodialysis being higher in patients with left ventricular dilation compared with patients without left ventricular dilation, with mean differences of 31.53 ms and 30.91 ms, respectively. The Tpeak-Tend interval shows a significant increase of 107.27 ± 24.81 ms to 124.54 ± 22.76 ms, corresponding to a mean difference of 17.27 ± 28.14 ms. There was no additional statistical correlation between the Tpeak-Tend interval and the remaining variables assessed. The JTend interval did not change significantly with haemodialysis, however patients with left ventricular hypertrophy measured approximately 48.56 ms less after haemodialysis than patients without left ventricular hypertrophy. Haemolysis had no significant impact in P-wave dispersion and dispersion of the QRS complex. The dispersion of the QRS complex was 24.39 ms higher in individuals without risk factors.

The SDNN index showed a statistical correlation between heart rate variability and left ventricular hypertrophy. Patients suffering from this condition have a lower SDNN index than patients without left ventricular hypertrophy by approximately 13.13 ms. Regarding the turbulence of the heart rate, this study has demonstrated that in patients with left ventricular dilatation the average value of TO3 is 1.25 ± 1.87 and without dilatation of the left ventricle is -0.54 ± 2.08 .

It is concluded that haemodialysis causes a real and significant increase in QT interval and QTc and QT dispersion, thus confirming the susceptibility and vulnerability of patients with chronic renal failure to malignant arrhythmias when undergoing haemodialysis. Hence increasing the risk of dying suddenly from cardiac causes. Other parameters described as arrhythmic substrates and being therefore associated with sudden cardiac death, such as heart rate turbulence or variability of heart rate, were not confirmed in this study to be associated with increased arrhythmic risk in patients undergoing haemodialysis.

Introdução

A doença renal crónica é uma doença com origem multifatorial onde o património genético, fatores externos ou medicamentos podem causar lesões no tecido renal e consequentemente levar á perda permanente da função renal. Não pode ser curada, mas existem intervenções que podem lentificar a sua progressão e melhorar os sintomas. Trata-se duma patologia que acarreta sérias e graves consequências, tais como como falência renal, doenças cardiovasculares ou morte prematura (Levey, Eckadt, Tsukamoto, Levin, Coresh, Rossert et al., 2005; Redmond, & McClelland; 2006).

Com base na definição de doença renal crónica, estima-se que na população adulta, um em cada dez indivíduos será doente renal. Isto significa que a nível mundial cerca de 500 a 600 milhões de pessoas deverão padecer de alguma forma da doença. No caso de Portugal, as estimativas apontam para 800 000 indivíduos (Alves, 2007).

Segundo a National Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – NKF KDOQI, a DRC é definida da seguinte forma (N. K. F., 2002):

- Lesão renal ≥ 3 meses, definida como alterações estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular, manifestada por anormalidades patológicas e/ou marcadores de lesão renal (alterações na composição do sangue ou urina, ou anormalidades nos testes imagiológicos).
- Taxa de filtração glomerular $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ de duração superior a 3 meses, com ou sem lesão renal.

A classificação da doença renal crónica é feita com base na taxa de filtração glomerular: valores mais baixos deste parâmetro correspondem aos estadios mais altos da doença renal, sendo que a sua progressão frequentemente conduz á falência dos rins. Quando um doente renal atinge o ponto em que a função renal é insuficiente na manutenção da vida – insuficiência renal crónica – as alternativas para a sua sobrevivência serão o tratamento dialítico crónico ou o transplante renal. Se não for tomada nenhuma destas opções, o desfecho provável é a morte (Hamilton, 1999; Levey, Andreoli, DuBose, Provenzano, & Collins, 2007; Sarnak, Levey, Schoolwerth, Coresh, Culeton, Hamm, et al., 2003).

Na medicina, o método que permite a remoção de moléculas nefastas é chamado de diálise. Ao substituir as funções excretoras dos rins, a diálise tem o objetivo de eliminar os sintomas complexos conhecidos como a síndrome urémica e de suprir as necessidades individuais de cada paciente no que se refere fundamentalmente à manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, ácido-básico e metabólico (Barros, Manfro, Thomé & Gonçalves, 1999; Hamilton, 1999).

A hemodiálise é a terapia de substituição renal mais frequentemente utilizada, tendo como objetivo restaurar o ambiente de fluidos intra e extracelular característico da função renal normal. Isto é possível pelo transporte de solutos - ureia - do sangue para o dialisado e pelo transporte de solutos – bicarbonato - do dialisado para o sangue. Desta forma, a hemodiálise possibilita a remoção de catabólitos do organismo e corrige as alterações do meio interno. Isto é possível através de um sistema de circulação sanguínea extracorporal impulsionado por uma bomba, permitindo que o sangue proveniente do paciente circule e retorne ao mesmo. Para além da função clearance, a hemodiálise também tem a função de remover os líquidos em excesso acumulados no período interdialítico através da ultrafiltração e de neutralizar o excesso de ácidos corporais produzidos pelo metabolismo dos alimentos (Blake & Ing, 2001; Daugirdas, Himmelfarb & Ikizler, 2010)

As doenças cardiovasculares lideram as causas de morte nos doentes com doença renal crónica em fase terminal, contando com cerca de 30 a 50% do total de mortes. Aliás, muitos doentes renais não morrem devido à insuficiência renal, mas às complicações da doença cardiovascular (Maharaj & Naidoo, 2007; McCullough, Jurkovitz, Pergola, McGill, Brown, Collins et al., 2007; Sarnak, 2003).

Não está bem clara qual a associação entre doença renal e cardiovascular: se é a doença cardiovascular que causa a doença renal, ou se é esta que causa a doença cardiovascular. Para além disto, também pode ser apenas o facto dos fatores de risco para as duas doenças serem comuns. A certeza é a de que a doença renal crónica precoce e a redução da taxa de filtração glomerular são fatores de risco independentes e bem estabelecido para eventos cardiovasculares (Maharaj et al., 2007; McCullough, 2007; Sarnak et al., 2003). Segundo a base de dados do United States Renal Data

System, 64% das mortes cardíacas nos doentes hemodialisados são causadas por causa arritmica e/ou paragem cardíaca (Herzog, Mangrum & Passman, 2008).

Torna-se assim evidente que estes doentes são especialmente vulneráveis á paragem cardíaca por arritmias, uma vez que o estado urémico é caracterizado pela presença de substratos pró-arrítmicos: múltiplos fatores de risco cardiovasculares, alta prevalência e incidência de hipertrofia ventricular esquerda com fibrose associada, doença aterosclerótica com comprometimento do fluxo coronário, disfunção endotelial, inflamação e neuropatia autonómica. Para além disto, a hemodiálise pode ser considerada um estímulo arritmogénico devido á natureza não fisiológica do procedimento: induz alterações a nível do pH e temperatura, a nível físico-químico dos fluidos corporais, produz rápidas mudanças das concentrações dos eletrólitos que regulam as células de condução miocárdicas e provocam um descontrolo do sistema cardiovascular pela diminuição do tónus vagal e aumento da atividade simpática. A taxa de morte súbita aumenta á medida que aumenta o estadio de DRC (Buemi, Coppolino, Bolignano, Sturiale, Campo, Buemi, et al., 2009; Herzog et al., 2008; Parekh, Plantiga, Linda Kao, Meoni, Jaar, Fink, et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

O objetivo principal desta investigação é avaliar quais os efeitos na eletrofisiologia cardíaca associados á terapia hemodialítica com base na eletrocardiografia e através de várias técnicas não invasivas. Estas vão por um lado, analisar a despolarização e repolarização ventriculares/ auriculares e a sua heterogeneidade nas células miocárdicas, e por outro avaliar o funcionamento do sistema nervoso autónomo através da variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca. O comprometimento deste sistema traduz um aumento de mortalidade e morbilidade, global e cardíaca, associados também a arritmias fatais. A importância deste estudo prende-se com o facto de que estas alterações poderão fornecer informações importantes acerca do substrato para arritmias malignas, sendo possível através de métodos simples e não invasivos retirar informações sobre o perfil arritmico nos insuficientes renais crónicos.

Parte I – Enquadramento Teórico

1 Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) é uma doença com origem multifatorial onde o património genético, fatores externos ou medicamentos podem causar lesões no tecido renal e consequentemente perda permanente da função renal. Não pode ser curada, mas existem intervenções que podem lentificar a sua progressão e melhorar os sintomas (Redmond & McClelland, 2006).

Trata-se duma patologia que acarreta sérias e graves consequências, tais como como falência renal, doenças cardiovasculares ou morte prematura (Levey, 2005)

Com base na definição de DRC, estima-se que na população adulta um em cada dez indivíduos serão doentes renais. Isto significa que a nível mundial cerca de 500 a 600 milhões de pessoas deverão padecer de alguma forma da doença. No caso de Portugal as estimativas apontam para 800 000 indivíduos (Alves, 2007)

As causas desta patologia são várias: doenças sistémicas (lupus, diabetes mellitus), hipertensão arterial, doenças auto-imunes (glomerulonefrite), anormalidades no trato urinário (obstrução, infeção) e doenças genéticas (doença renal policística) (Redmond & McClelland, 2006)

O desfecho mais visível e frequente da DRC é a falência renal que requer terapia de substituição pela diálise ou transplante renal (Sarnak, et al., 2003).

1.1 Definição

A National Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – NKF KDOQI criou as guidelines da DRC que servem de orientação para a maioria dos clínicos. Nelas constam a definição, o diagnóstico e a avaliação da doença. Segundo esta instituição, a DRC é definida da seguinte forma:

1. Lesão renal ≥ 3 meses, definida como alterações estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular e manifestada por um dos seguintes pontos:

- anormalidades patológicas;
- marcadores de lesão renal, o que inclui alterações na composição do sangue e/ou urina, ou anormalidades nos testes imagiológicos.

2. Taxa de filtração glomerular (TFG) $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$ de duração superior a 3 meses, com ou sem lesão renal (N. K. F., 2002).

1.1.1 Lesão Renal

A lesão renal pode ser causada por variadas alterações estruturais e/ou funcionais. É avaliada por biópsia renal, exames imagiológicos ou por vários marcadores específicos que indicam alterações no sangue ou na urina, como por exemplo a proteinúria. Esta refere-se á excreção aumentada de proteínas específicas como a albuminúria, sendo um marcador precoce e sensível de lesão renal. Define não só a presença de insuficiência renal crónica (IRC), como tem importantes implicações no tipo de doença renal estando associada a um pior prognóstico e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (N. K. F., 2002; Sarnak et al., 2003).

Para detetar o seu valor é calculado o ratio albumina:creatinina e quando superior a 30mg/g é considerado patológico (Levey et al., 2005).

1.1.2 Taxa de Filtração Glomerular

A TFG é o melhor indicador global da função e da progressão da doença renal. Traduz o volume de água filtrada do plasma através da parede dos capilares glomerulares nas cápsulas de Bowman's por unidade de tempo (Redmond & McClelland, 2006).

Os métodos para calcular a TFG e avaliar os marcadores renais não são completamente sensíveis e/ou específicos na deteção e diminuição deste parâmetro, existindo erros de classificação. Por este motivo é necessário ter em atenção toda a apresentação clínica do paciente e a interpretação de todos os testes (N. K. F., 2002).

Existem 2 métodos para calcular a TFG: a equação MDRD proveniente do estudo "Modification on Diet in Renal Disease" e a fórmula de Cockcroft-Gault. A primeira é a mais usada e o seu valor é ajustado para 4 variáveis: superfície corporal, raça (branca ou negra), género e idade. O resultado é expresso em mL/min/1.73m². A segunda não estima a TFG, mas a clearance de creatinina, sendo por isso menos exata (Carroll, 2006).

1.2 Classificação

A classificação da DRC é feita com base na TFG: os estádios mais altos da DRC correspondem a valores mais baixos da TFG (Levey et al., 2007).

A seguinte tabela mostra os estádios da DRC e quais as recomendações específicas na deteção, avaliação e gestão em cada um.

Tabela 1: Estádios da doença renal crónica e respetivas recomendações na deteção, avaliação e gestão.

Estadio DRC	Descrição	TFG (ml/min/1.73m²)	Deteção, avaliação e gestão
1	Danos renais com TFG normal ou aumentada	>90	Diagnóstico e tratamento; Tratamento das comorbidades; Atrasar a progressão; Redução do risco cardiovascular
2	Danos renais com ligeira diminuição da TFG	60-89	Estimar progressão
3	Redução moderada da TFG	30-59	Avaliar e tratar complicações
4	Redução severa da TFG	15-29	Considerar terapia de substituição renal
5	Falência/ Insuficiência renal	<15	Terapia de substituição renal (se urémia presente)

Adaptado de: Levey et al., 2007

1.3 Fatores de Risco

Nos últimos anos têm surgido um grande número de estudos prospetivos que identificaram os fatores de risco predisponentes para a perda da função renal - aqueles que iniciam o quadro de doença renal, e os fatores de risco perpetuadores - aqueles que na ausência de intervenção clínica vão fazer progredir a doença para estádios mais graves (Brenner & Taal, 2006).

Apesar de existir uma extensa lista, neste trabalho apenas vão ser referidos aqueles que causam mais impacto na DRC.

1.3.1 Diabetes Mellitus

É a causa mais comum de doença renal, estando associada a um risco aumentado de doença renal terminal ou morte associada a doença cardiovascular (Brenner & Taal, 2006).

Em pacientes diabéticos, o controlo intensivo da glicémia reduz a taxa de micro e macroalbuminúria diminuindo as complicações microvasculares e assim as manifestações de nefropatia diabética (Redmond & McClelland, 2006).

Estudos experimentais mostraram que a pressão capilar glomerular aumentada que resulta da hiperglicemia crónica é um fator crítico em estabelecer o ciclo vicioso da perda de nefrónios característica da DRC. O facto dos diabéticos controlarem melhor a diabetes mellitus (DM) e as suas complicações aumentando assim a sobrevida, resulta num aumento da DRC entre esta população (Brenner & Taal, 2006; Redmond & McClelland, 2006).

O estudo de Yamagata, et al, identificou a DM como um fator preditor no desenvolvimento de proteinúria e progressão de disfunção renal (Yamagata, Ishida, Sairenchi, Takahashi, Ohba, Shiigai, et al., 2007).

A DM desempenha também um papel enquanto fator perpetuador na DRC, como evidencia um estudo realizado no Reino Unido. Este concluiu que o risco relativo de morte associado á presença de diabetes é de 1.91, comparando com os não diabéticos (Johnson, Gore & Firth, 1999).

1.3.2 Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial (HTA) é atualmente a doença crónica mais prevalente no mundo, sendo um fator de risco independente para o desenvolvimento de albuminúria em diabéticos tipo II e preditiva de doença renal terminal. É reconhecida como uma consequência do comprometimento renal e um importante fator na progressão da DRC.

A elevada pressão sistémica contribui para a hipertensão glomerular acelerando assim a lesão nos rins (Brenner & Taal, 2006).

Em adultos saudáveis, a tensão arterial (TA) deve estar abaixo dos 120/80 mmHg, sendo considerado hipertensão valores acima dos 140/90 mmHg. No caso de doença renal progressiva são recomendados valores abaixo dos 125/75 mmHg e em doentes com função renal estável abaixo dos 130/80 mmHg. A grande maioria dos doentes vai necessitar de tratamento anti-hipertensivo de forma a controlar e retardar a progressão da DRC. Os valores elevados de tensão arterial estão relacionados com um risco aumentado de lesão nos órgãos alvo: acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório; doença renal crónica; doença arterial periférica; retinopatia e patologias cardíacas (hipertrofia ventricular esquerda, angina de peito ou enfarte agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca) (Anderson, Halter, Hazzard, Himmelfarb, Horne, Kaysen, et al., 2009; Redmond & McClelland, 2006).

Vários estudos sugerem uma interação significativa entre a pressão arterial e a proteinúria como fator de risco na progressão de doença renal. Nesta, aproximadamente 50 a 75% dos indivíduos com TFG $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ são hipertensos (Brenner & Taal, 2006).

O estudo feito por Haroun, et al. nos Estados Unidos identificou uma forte associação entre a HTA e DRC, mesmo nos estadios mais ligeiros de hipertensão (Haroun et al., 2003).

1.3.3 Obesidade e Síndrome Metabólico

A obesidade, definida como o aumento do índice de massa corporal (IMC), está associada ao risco aumentado de desenvolver DRC, podendo ser um fator de risco independente (Schelling & Sedor, 2004).

Os adipócitos produzem uma variedade de hormonas e moléculas pró-inflamatórias proporcionando a hiperfiltração e hipertensão glomerular, contribuindo assim para a progressão de doença renal. Este estado pode ser reversível com a perda de peso (Brenner & Taal, 2006).

A síndrome metabólica - resistência á insulina, é caracterizada pela presença de obesidade abdominal, hiperglicémia, HTA, hipertriglicémia e colesterol HDL reduzido. Muitos destes aspetos estão associados a DRC sugerindo que os indivíduos com gordura visceral têm risco aumentado de perda de função renal. Apesar desta associação, ainda não é possível estabelecer uma relação causa-efeito. Este risco aumentado não reflete um efeito independente, mas traduz a relação existente entre a presença de fatores de risco já identificados e a patogénese e/ou progressão da DRC (Schelling & Sedor, 2004).

O estudo “Lifestyle factors, Obesity and the risk of chronic kidney disease” concluiu que os doentes que sofrem de obesidade mórbida têm um risco relativo de 2.3 vezes superior de ser doente renal, comparando com quem tem um IMC normal (Stengel, Tarver-Carr, Powe, Eberhardt & Brancati, 2003)

1.3.4 Tabagismo

Os hábitos tabágicos são um fator de risco independente para diferentes manifestações da DRC, tais como: proteinúria, creatinina sérica aumentada ou TFG diminuída. Se associado a outras patologias – diabetes ou nefropatia hipertensiva, aumenta o risco de morte. Os possíveis mecanismos pelos quais o tabaco contribui para a lesão renal incluem a ativação do sistema nervoso simpático, a hipertensão glomerular capilar, danos nas células endoteliais e toxicidade celular (Brenner & Taal, 2006).

O estudo de Yamagata et al. (2005) identificou o tabagismo como um fator de risco independente no desenvolvimento de DRC assim como no aumento de proteinúria e disfunção renal em ambos os sexos.

Segundo a investigação “Lifestyle factors, Obesity and the risk of chronic kidney disease” o risco relativo dum fumador desenvolver DRC é de 2.2, comparando com os não fumadores (Stengel, et al., 2003).

1.3.5 Idade

A idade parece ser um fator que pode iniciar a doença renal, mas que não a perpetua necessariamente. Apesar de ser um mecanismo ainda pouco conhecido, o envelhecimento parece ser acompanhado por fibrose renal levando a esclerose glomerular e vascular, fibrose intersticial e atrofia tubular. Estes mecanismos condicionam a perda de nefrónios com consequente redução da função renal. A avaliação deste processo torna-se difícil devido às interações entre a idade e outros fatores de risco para DRC (Anderson, et al., 2009).

O estudo “Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study” verificou que a idade é um fator de risco independente para proteinúria e DRC (Yamagata et al., 2005)

1.3.6 Doenças Cardiovasculares

As DCV são a principal causa de morbilidade e mortalidade prematura na DRC, não só nos primeiros estadios onde os pacientes sofrem eventos cardiovasculares fatais e não fatais, mas também na fase terminal da doença renal (Menon, Gul & Sarnak, 2005; Redmond & McClelland, 2006).

Além disso, a existência de DCV num doente renal também funciona como fator perpetuador acelerando a progressão da DRC em direção ao último e mais grave estadio (Brenner & Taal, 2006).

Segundo um estudo da Medicare aos seus beneficiários hospitalizados, a prevalência de DRC no estadio 3 ou em estadios mais graves foi de 60.4% em insuficientes cardíacos e 51.7% em pacientes que sofreram enfarte agudo do miocárdio (McClellan, Langston & Presley, 2004).

Esta íntima relação entre DRC e DCV está relacionada com vários fatores.

Em 1º lugar a DRC é um fator de risco independente para a DCV. Os marcadores de DRC que incluem uma reduzida TFG e microalbuminúria parecem ser variáveis preditivas para as DCV.

Em 2º lugar, a presença de DCV parece ter efeitos diretos sobre os rins que promovem o início e a progressão da doença renal. Na insuficiência cardíaca estes efeitos incluem a aterosclerose das artérias renais com consequente diminuição da perfusão renal, tornando-se então um fator de risco para a DRC.

Em 3º lugar, a DRC está associada ao aumento da prevalência dos fatores de risco tradicionais e não tradicionais para a DCV.

Por último, estas duas comorbilidades partilham uma grande variedade de fatores de risco, tais como obesidade, HTA ou DM (Brenner & Taal, 2006; Menon, et al., 2005).

As manifestações da DCV na DRC podem ser as que afetam o miocárdio e/ou as que afetam os vasos sanguíneos. Estes processos fisiopatológicos não ocorrem de forma exclusiva e estão intimamente relacionados. Este *remodeling* miocárdico e vascular torna-se visível pela hipertrofia ventricular esquerda, pressão de pulso aumentada e doença isquémica cardíaca. Todos estes mecanismos são fatores de risco independentes para DRC (Menon, et al., 2005).

Sabe-se hoje que para além do provável subdiagnóstico da DRC, assim que a TFG começa a diminuir para valores críticos, a doença renal vai progredindo em direção à insuficiência renal. É neste sentido que a identificação dos fatores que estão não só na origem da doença, mas também que a perpetuam é de extrema importância. Este reconhecimento por parte das entidades de saúde é fundamental para planear as medidas

preventivas, diagnosticar e encaminhar o doente da melhor forma. Por um lado, pode permitir a identificação atempada e precoce dos indivíduos que estão em risco e por outro identificar os doentes cuja função renal se deteriore mais rapidamente progredindo para insuficiência renal (Junior, 2004; Redmond & McClelland, 2006).

O quadro abaixo resume os principais fatores de risco da DRC e os seus possíveis desfechos.

Tabela 2: Fatores de risco e possíveis desfechos

Tipo	Definição	Exemplos
Fatores de suscetibilidade	Fatores que aumentam a suscetibilidade para lesão renal	Idade avançada, história familiar de DRC, redução de massa renal, baixo peso á nascença, minorias étnicas, baixo nível educacional
Fatores iniciantes	Fatores que diretamente iniciam a lesão renal	DM, HTA, doenças autoimunes, infeções sistémicas, infeções e/ou obstruções do trato urinário, toxicidade por drogas
Fatores perpetuadores	Fatores que deterioram a função renal após o início da disfunção renal	Níveis altos de proteinúria, HTA, deficiente controlo glicémico na DM, tabagismo
Fatores terminais	Fatores que aumentam a morbilidade e mortalidade na falência renal	Baixa dose dialítica, acessos vasculares temporários, anemia, baixos níveis de albumina sérica, referenciação tardia para diálise

Adaptado de Johnson, Levey, Coresh, Levin, Lau & Eknoyan, 2004

1.4 Insuficiência Renal

1.4.1 Insuficiência Renal Crónica

A insuficiência renal crónica (IRC) é uma consequência da progressão da DRC. Refere-se á perda progressiva e geralmente irreversível da função de depuração renal e diminuição da TFG que é deduzida de modo aproximado pela *clearance* de creatinina endógena (Barros et al., 1999).

A fisiopatologia subjacente a esta condição está relacionada com a diminuição do número da unidade funcional do rim, os nefrónios. Esta diminuição faz com que os restantes nefrónios saudáveis hipertrofiem e aumentem o seu desempenho de forma a compensar a perda renal. Esta resposta adaptativa inclui o desenvolvimento precoce de hipertrofia renal, hipertensão sistémica, proteinúria e esclerose glomerular culminando em insuficiência renal progressiva. Na presença de fatores que piorem o quadro de doença renal como a HTA, infeção ou obstrução urinária, esta progressão acontece do mesmo modo através dos mecanismos próprios de adaptação renal, mas de uma forma mais rápida (Barros et al., 1999).

Quando a TFG cai para valores abaixo dos $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, os níveis de ureia e creatinina plasmáticos já estão aumentados, mas é abaixo de $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ que começam a surgir os primeiros e ligeiros sintomas inespecíficos: anemia, HTA, edemas, fraqueza e mal-estar. O carácter progressivo desta doença faz prever o seu desfecho: se não for detetada e tratada atempadamente, os rins vão perder a capacidade de controlar a homeostase do meio interno levando a um estado incompatível com a vida. Nesta fase, o doente encontra-se altamente sintomático e a TFG é inferior a $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$. As suas opções terapêuticas passam pela depuração artificial do sangue: diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) ou transplante renal (Junior, 2004).

1.4.1.1 Síndrome Urémica

A síndrome urémica consiste no conjunto de sintomas e sinais que resultam de alterações fisiológicas e bioquímicas devido aos efeitos tóxicos dos elevados níveis de nitrogénio e outros resíduos no sangue. Desenvolve-se quando a *clearance* de creatinina cai para valores abaixo dos 10 ml/min/1.73m². Essas manifestações clínicas são consequência ou estão associadas às doenças que evoluem devido á redução progressiva da filtração glomerular (Barros et al., 1999; Daugirdas et al., 2001).

Os doentes diabéticos parecem ser especialmente suscetíveis a esta condição. Aproximadamente 30% dos pacientes com nefropatia diabética eventualmente progridem para insuficiência renal terminal. Todos desenvolvem microalbuminúria e consequentemente proteinúria, sendo por isso importante a avaliação precoce de albuminúria nestes doentes. Devido a esta forte relação e em conjunto com outros fatores preditores de DCV, a combinação de DRC, diabetes e HTA é a causa mais comum de insuficiência renal em fase terminal (Atkins, 2005).

1.4.1.2 Sinais e Sintomas

Nas fases iniciais, as manifestações clínicas e laboratoriais poderão ser mínimas ou ausentes. Frequentemente os pacientes apenas procuram o clínico quando já estão em fases mais avançadas de insuficiência renal (TFG <25ml/min) (Barros et al., 1999).

Os sintomas e sinais são variados. Náuseas e vômitos nos primeiros minutos depois de acordar são comuns nos pacientes urémicos. Pode ocorrer nictúria, poliúria, oligúria, HTA, perda de apetite, cansaço, fraqueza, insónia, sonolência ou câibras. O estado mental pode estar alterado com *déficit* cognitivo e de atenção. Numa primeira fase ocorrem mudanças súbitas de personalidade e com o avançar da doença surge a confusão mental podendo até surgir os estados comatosos (Barros et al., 1999; Daugirdas et al., 2001).

Os sinais clássicos de urémia passam pela palidez da pele devido á acumulação do pigmento urocromo, miopatia proximal, dismenorreia, amenorreia, atrofia testicular e impotência. Nos casos extremos, o hálito adquire um odor semelhante á amónia ou urina. Evidências de derrame pericárdico (ruído do atrito pericárdico), com ou sem tamponamento cardíaco são reflexos de pericardite urémica, uma situação que exige tratamento dialítico urgente. Pés ou punhos caídos, assim como sangramento excessivo também podem ser sinais de urémia (Barros et al., 1999; Daugirdas et al., 2001).

No quadro seguinte estão descritos os sinais e sintomas da síndrome urémica.

Tabela 3: Sinais e sintomas da síndrome urémica

Sistema, órgão	Manifestações clínicas
Rim	Nictúria, poliúria, oligúria, edema, hiperpotassémia, acidose metabólica, hipocalcémia, hiperfosfatémia, hipermagnesémia
Cardiovascular	Hipertensão arterial sistémica, pericardite, insuficiência cardíaca congestiva
Hematológico	Anemia, coagulopatia
Gastrointestinal	Anorexia, náuseas/ vômitos, hemorragia, soluços, gosto desagradável na boca
Neurológico	Fadiga, insónia, neuropatia periférica
Osteomuscular	Osteodistrofia renal, miopatia proximal
Endócrino/ Metabólico	Intolerância a hidratos de carbono, infertilidade, amenorreia, impotência, hiperuricemia, dislipidémia

Adaptado de Barros et al., 1999

1.4.1.3 Diagnóstico Laboratorial e Imagiológico

Em termos analíticos as principais alterações do estado urémico são: aumento da ureia, creatinina, fósforo, ácido úrico, potássio, magnésio, fosfatase alcalina, glicose, colesterol e triglicéridos e diminuição de bicarbonato, cálcio, ferro, albumina, calcitriol

e eritropoetina. A nível urinário verifica-se isostenúria, proteinúria e cilindros céreos e largos. Através dos meios de diagnóstico complementares imagiológicos verifica-se a contração dos rins no Rx do abdómen, ecografia, urografia e tomografia axial computadorizada. Existem algumas situações que na fase inicial não provocam esta contração renal: diabetes mellitus, rins policísticos, disproteínemia e hidronefrose bilateral. Todas estas manifestações podem ocorrer em graus diferentes, dependendo da gravidade, duração e causa de insuficiência renal (Barros et al., 1999).

1.4.2 Insuficiência Renal Aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como uma diminuição abrupta (em horas ou dias) da função renal, independentemente da etiologia ou mecanismos, podendo existir durante períodos variáveis de tempo. Esta situação vai resultar na incapacidade dos rins em exercerem as suas funções básicas de excreção, ao mesmo tempo que se tornam incapazes de manter a homeostase hidroeletrolítica e o equilíbrio ácido-base do organismo (Costa, Vieira-Neto & Neto, 2003; Schor, Santos & Boima, 1999).

Considerada uma doença do paciente hospitalizado, tem uma taxa de mortalidade e morbilidade incrivelmente alta, podendo levar a uma situação de falência renal (Star, 1998).

É relativamente comum ocorrer durante o período peri-operatório e nas unidades de cuidados intensivos, com prevalências entre os 1 e os 5% nestes doentes. Um estudo realizado no Hospital de São João no Porto, mostrou que a idade, o carácter emergente da cirurgia, a doença isquémica cardíaca e a doença cardíaca congestiva, são considerados fatores de risco independentes para a ocorrência de IRA. Aliás, a lesão renal aguda é um importante e independente fator de risco na mortalidade hospitalar (Abelha, Botelho, Fernandes & Barros, 2009).

As etiologias podem ser várias:

- Hemodinâmicas (isquêmicas), tais como politraumatismos, choque séptico, pancreatite, gastroenterite, etc...
- Nefrotóxicas, por intoxicação de alguns antibióticos (tetraciclina, aciclovir), metais pesados, contrastes radiográficos, etc...
- Doenças glomerulares e vasculares. São exemplo a glomerulonefrite difusa aguda, nefrite lúpica, hipertensão maligna, trombose da veia renal, trauma vascular, etc...
- Nefrite intersticial aguda pelo uso de outros antibióticos (penicilina G, meticilina), anti-inflamatórios não hormonais, diuréticos, etc. (Kellum & Lameire, 2013).

1.4.2.1 Diagnóstico

A análise da urina vai fornecer informações sobre a ureia, creatinina plasmáticas e ácido úrico, podendo ser acompanhada ou não de alterações no volume, na densidade e nos índices urinários (Costa et al., 2003).

Com base nesta análise, a IRA pode ser diferenciada em 3 estadios, conforme descrito na seguinte tabela.

Tabela 4: Estadiamento da Insuficiência Renal Aguda

Estadio	Creatinina sérica	Excreção de urina
1	$\uparrow 1.5 - 1.9 \times$ o valor basal ou $\geq 0,3$ mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$)	$<0,5$ ml/Kg/hora num período entre 6-12h
2	$2.0 - 2.9 \times$ valor basal	$<0,5$ ml/Kg/hora num período ≥ 12 h
3	$3.0 \times$ o valor basal ou \uparrow creatinina sérica ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 $\mu\text{mol/l}$) ou início de terapia dialítica ou em doentes <18 anos: \downarrow TFG <35 ml/m/1.73m ²	<03 ml/Kg/hora num período ≥ 24 h ou anúria quando \geq 12 h

Adaptado de Kellum et al., 2013

A nível imagiológico, a radiografia do abdómen providencia informações sobre as dimensões renais para distinguir entre a azotemia aguda ou crónica (Schor et al., 1999).

A ultrassonografia é um exame simples, seguro e de baixo custo, sendo fundamental para o diagnóstico de quadros de insuficiência renal. Fornece informações sobre as dimensões dos rins e a existência de uropatia obstrutiva, verifica a existência de cálculos e providencia uma avaliação do parênquima renal. Desta forma pode diferenciar IRA de IRC (Costa et al., 2003; Schor et al., 1999).

Em casos de forte suspeita ou confirmação de obstrução urinária, a cintigrafia renal, biópsia renal ou citoscopia estão indicados (Schor et al., 1999).

1.4.2.2 Avaliação Clínica

Deve ser feito um diagnóstico diferencial entre IRC e IRA, para determinar se a azotemia é devida a um fator remediável (por exemplo: depleção de volume, obstrução urinária) ou é consequência de IRC já estabelecida. Nesta situação existem alguns dados

que caracterizam o estado de urémia terminal: anemia, manifestações crônicas como osteodistrofia ou neuropatia (Barros et al., 1999; Schor et al., 1999).

Por vezes não é possível numa primeira abordagem diferenciar o diagnóstico entre IRA ou IRC. É por isso importante avaliar a história clínica do paciente, tendo especial atenção à presença de doenças sistêmicas crônicas (DM) ou agudas (glomerulonefrite aguda), uso de drogas, exposição a doenças tropicais e intoxicação acidental / intencional por metais pesados ou solventes orgânicos. O exame físico deve incluir a pesquisa de sinais para insuficiência cardíaca ou infecção e o estado de hidratação também deve ser avaliado. (Schor et al., 1999; Yu, Santos, Burdmann, Suassuna, & Batista, 2007).

1.4.2.3 Tratamento

A IRA deve ser tratada de acordo com a causa subjacente e controlando as consequências metabólicas que advêm dela. Sendo assim, o tratamento necessário pode passar pelo controle nutricional e glicémico através duma ingestão calórico/proteica adequada; pela manutenção da TA média acima dos 80 mmHg, hematócrito acima dos 30% e oxigenação tecidual adequada; uso de diuréticos e drogas vasodilatadoras (Kellum & Lameire, 2013; Schor et al., 1999; Yu et al., 2007).

As terapias dialíticas – hemodiálise, diálise peritoneal e hemofiltração - são emergenciais e usadas quando a vida do paciente está em risco. São assim necessárias numa grande maioria de doentes, mas são também procedimentos de risco acarretando taxas de mortalidade altas. Apesar disso, vários estudos demonstram que a diálise é melhor que a não diálise. O momento certo para iniciar o tratamento dialítico, assim como o método a ser usado vai depender das características clínicas do paciente, do tipo e da gravidade da IRA (Costa et al., 2003; Star, 1998; Yu et al., 2007).

Segundo Yu et al. (2007), as principais indicações dialíticas são:

- Hiperpotassemia: acima dos 5,5 meq/L com alterações no ECG de 12 derivações, ou maior que 6,5 meq/L.
- Hipervolemia: edema periférico, derrames pleural e pericárdico, ascite, HTA e insuficiência cardíaca congestiva.
- Urémia: comprometimento do sistema nervoso central (sonolência, tremores, coma, convulsões).

2 Métodos dialíticos

Quando um doente renal atinge o ponto em que a função renal é insuficiente na manutenção da vida – insuficiência renal crónica – as alternativas são o tratamento dialítico crónico ou o transplante renal. Se não for tomada nenhuma destas opções o desfecho provável é a morte (Hamilton, 1999).

Ao substituir as funções excretoras dos rins, a diálise tem o objetivo de eliminar os sintomas complexos conhecidos como a síndrome urémica. Trata-se de um tratamento imperfeito para as inúmeras alterações consequentes da insuficiência renal, não corrigindo as funções endócrinas dos rins (Hamilton, 1999; Himmelfarb & Ikizler, 2010).

Na medicina, o método que permite a remoção de moléculas nefastas é chamado de diálise. Este é um processo químico pelo qual duas soluções influenciam nas composições uma da outra, ou seja a composição dos solutos de uma solução A é alterada pela sua exposição a uma segunda solução B, através de uma membrana semipermeável perfurada por poros (Barros et al., 1999; Daugirdas et al., 2001).

As sessões de diálise devem ser prescritas com o objetivo de suprir as necessidades individuais de cada paciente no que se refere fundamentalmente á

manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, ácido-básico e metabólico. Sendo assim, as indicações para a diálise podem variar consoante os sintomas e sinais consequentes do estado urémico e de que forma influenciam a qualidade de vida do paciente (Barros et al., 1999).

O momento certo para o início do tratamento dialítico é controverso não existindo ainda evidências neste ponto. As guidelines KDOQI definiram que a diálise deve ser iniciada quando a TFG (medida não só pela ureia ou creatinina sanguíneas, mas também pelas equações de Cockcroft-Gault) é $<15\text{mL/min/1.73m}^2$, e existe um ou mais dos seguintes: sintomas e sinais de uremia, incapacidade de controlar o estado de hidratação, incapacidade de controlar a TA e uma progressiva deterioração no estado nutricional. De qualquer forma deve ser iniciada antes que a TFG desça abaixo dos 6 mL/min/1.73m^2 , mesmo na ausência de sintomas e que todos os cuidados pré-diálise tenham sido providenciados. Os doentes de alto risco, como por exemplo os diabéticos, podem beneficiar com o início precoce da diálise (N. K. F., 2002; Tattersall, Dekker, Heimbürger, Jager, Lameire, Lindley, et al., 2011).

2.1 Diálise Peritoneal

A diálise peritoneal (DP) é uma modalidade de diálise na qual uma solução hipertónica é infundida na cavidade peritoneal ocorrendo transporte capilar de água e solutos por ultrafiltração e difusão através da membrana peritoneal, a qual funciona como uma membrana semipermeável (Barros et al., 1999).

Assim, vão existir 2 compartimentos contendo fluidos: um é o sangue nos capilares peritoneais que na insuficiência renal contém excesso de ureia, creatinina ou potássio, e o outro contém a solução de diálise na cavidade peritoneal que tipicamente é constituída por sódio, cloreto, lactato e alta concentração de glucose. A membrana peritoneal vai agir como dialisador, uma vez que é heterogénea, porosa e semipermeável (Daugirdas et al., 2001).

A prescrição deste tipo de diálise envolve basicamente a definição da modalidade a ser usada, a solução de diálise, o volume de infusão, o tempo de permanência, o número de trocas diárias e se necessário os medicamentos a serem administrados intraperitonealmente. Existem 4 tipos de DP: diálise peritoneal ambulatoria contínua, diálise peritoneal cíclica contínua, diálise peritoneal intermitente noturna, diálise peritoneal intermitente e diálise peritoneal *tidal* (Barros et al., 1999).

A sua popularidade tem aumentado ao longo dos anos devido á sua simplicidade, conveniência e relativo baixo custo (Daugirdas et al., 2001).

2.2 Hemodiálise

O principal objetivo da hemodiálise é restaurar o ambiente de fluidos intra e extracelular que é característico da função renal normal. Isto é possível pelo transporte de solutos - ureia - do sangue para o dialisado e pelo transporte de solutos – bicarbonato - do dialisado para o sangue (Himmelfarb & Ikizler, 2010).

Os mecanismos de transporte pelos quais isto é possível são (Daugirdas et al., 2001):

- Difusão: a molécula do soluto encontra um poro da membrana de tamanho suficiente para conseguir passar através dela em direção á solução B. Da mesma forma, um soluto de baixo peso molecular na solução B pode passar através da membrana em direção contrária, indo para a solução A.

- Ultrafiltração (transporte por convexão): as moléculas de água são pequenas conseguindo passar através das membranas semipermeáveis. A ultrafiltração ocorre quando a água impulsionada por uma força hidrostática ou osmótica é empurrada através da membrana.

Na hemodiálise existe um sistema de circulação sanguínea extracorporeal impulsionado por uma bomba permitindo que o sangue proveniente do paciente circule e retorne ao mesmo. Também fazem parte um sistema de fornecimento de líquido para diálise e um filtro com uma membrana semipermeável no qual o sangue e o líquido de diálise se encontram, permitindo trocas por difusão. Dum lado da membrana está o sangue e o lado oposto dessa membrana é irrigada com uma solução eletrolítica (dialisado), que consiste em água altamente purificada na qual foram introduzidos sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloro e dextrose. Um tampão alcalino - bicarbonato também faz parte desta solução de diálise (Barros et al., 1999; Daugirdas et al., 2001).

Os produtos de eliminação de baixo peso molecular que se acumulam no sangue urémico não estão presentes na solução de diálise. Por esta razão, quando o sangue urémico é exposto á solução de diálise, a taxa de fluxo desses solutos do sangue para o dialisado será inicialmente muito maior do que o fluxo retrógrado do dialisado para o sangue. Eventualmente, se o sangue e o dialisado são deixados em contacto estático um com o outro através da membrana, a concentração dos resíduos permeáveis no dialisado será igual á concentração sanguínea e não ocorrerá qualquer remoção desses catabólitos. Os transportes anterógrado e retrógrado através da membrana continuariam a ocorrer, mas as taxas de transporte em ambas as direções se igualariam. É por este motivo que na prática se evita o equilíbrio entre as concentrações. O gradiente de concentração entre o sangue e o dialisado é maximizado através de um reenchimento constante do compartimento do dialisado com solução de diálise nova e substituindo-se o sangue dialisado pelo não dialisado. A direção do fluxo da solução dialítica é contrária á direção do fluxo sanguíneo, maximizando a diferença de concentração dos catabólitos entre o sangue e o dialisado em todas as partes do dialisador (Daugirdas et al., 2001).

Para além da função *clearence*, a hemodiálise também tem a função de remover os líquidos em excesso acumulados no período interdialítico através da ultrafiltração e de neutralizar o excesso de ácidos corporais produzidos pelo metabolismo dos alimentos através da transferência de bicarbonato a partir da solução de diálise (Daugirdas et al., 2001).

Durante o procedimento hemodialítico as seguintes variáveis podem ser manipuladas: fluxo de sangue do dialisado, tipo de dialisador, pressão transmembranar, composição do dialisado, duração e frequência das sessões e intensidade da anticoagulação (Barros et al., 1999).

As características do tratamento hemodialítico estão resumidas na tabela seguinte.

Tabela 5: Características do tratamento hemodialítico

Dialisador	
Configuração	São preferíveis os constituídos por fibras ocas porque melhoram a segurança
Biomateriais da Membrana	As constituídas por bio-materiais são preferenciais
Permeabilidade da membrana	Membranas de alto fluxo preferíveis às de baixo fluxo
Tempo de tratamento	Usualmente 4 horas
Frequência do tratamento	Usualmente 3 vezes por semana
Fluxo sanguíneo	200 - 400 ml por minuto (depende do tipo e da qualidade do acesso vascular)
Fluxo do dialisado	Usualmente é o dobro do fluxo sanguíneo
Taxa de ultrafiltração	Deve ser inferior a 10ml/Kg/h
Composição do dialisado	
Sódio	130-145 mmol/L
Potássio	2-3 mmol/L
Cálcio	1.25-1.75 mmol/L
Magnésio	0.5 mmol/L
Tampões alcalinos	30-40 mmol/L (predominantemente bicarbonato com uma pequena quantidade de acetato)
Cloreto	Definido pelos catiões e tampões alcalinos prescritos
Glucose	100-200 mg/dl
Medicação interdialítica	Eritropoetina, ferro, vitamina D, antibióticos
Anticoagulação	Heparina ou outros agentes

Adaptado de Himmelfarb & Ikizler, 2010

2.2.1 Dose da Diálise

A medição da *clearance* de solutos acumulados nos pacientes urémicos tornou-se o pilar no cálculo da dose de diálise e na determinação da sua adequação. O nível de ureia plasmática, mas principalmente a remoção de ureia devem ser monitorizados. Se esta é inadequada, a diálise não é eficaz. A quantidade de ureia removida é usualmente calculada numa equação que relaciona a *clearance* de ureia com o seu volume de distribuição pelo doente: Kt/V_{ureia} , onde K é a *clearance* de ureia do dialisador, t a duração de hemodiálise e V_{ureia} é a sua distribuição pelo volume corporal do doente (Daugirdas et al., 2001; Himmelfarb & Ikizler, 2010).

2.2.2 Duração e Frequência das Sessões

A duração e a frequência das sessões de hemodiálise serão estabelecidas de acordo com a quantidade de diálise necessária para que o paciente urémico obtenha a maior *clearance* possível de solutos acumulados, a manutenção eficaz do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico, assim como o controle adequado da tensão arterial e do estado nutricional. Estes objetivos devem ser cumpridos com os mínimos efeitos adversos (Barros et al., 1999).

A duração do tratamento é um importante fator a ter em consideração, uma vez que influencia a capacidade de remoção de solutos e a acumulação de fluidos corporais. Existem evidências de que a variável tempo está associada a um controlo adequado da TA e a uma taxa de sobrevida satisfatória. Tempos de diálise mais curtos estão relacionados com piores resultados, podendo afetar a manutenção dos fluidos com consequente aumento da TA. Por outras palavras, o tempo de diálise não deve ser determinado apenas pela necessidade de atingir um determinado valor de *clearance*, mas também deve ser influenciado pela necessidade de otimizar o volume e o controle da TA (Himmelfarb & Ikizler, 2010; Locatelli, Buoncristiani, Canaud, Kohler, Petitsclerc & Zuccchelli, 2004).

Relativamente á frequência da hemodiálise, o procedimento *standard* continua a ser 3 vezes por semana. Na verdade, este agendamento parece provocar alguma instabilidade no organismo devido às grandes variações temporais na concentração de solutos e na retenção de água/sódio, com valores altos antes da cada primeira sessão semanal e valores baixos no final da mesma. Parecem existir evidências de que existem melhorias na TA e na regressão de hipertrofia ventricular esquerda com variações menores nas concentrações dos solutos através da hemodiálise diária. Esta parece estar relacionada com uma melhoria na qualidade de vida (Himmelfarb & Ikizler, 2010; Locatelli, et al., 2004).

Em conclusão, a diálise pode ser considerada adequada quando a maioria dos seguintes parâmetros são atingidos (Barros et al., 1999):

- Manutenção do peso seco (peso pós dialítico no qual a totalidade ou a maior parte de excesso de líquido corporal terá sido removida).
- Controle da TA em valores abaixo dos 150/100 mmHg.
- Potássio pré-diálise $\leq 5,5\text{mEq/l}$.
- Reserva alcalina (CO_2) $\geq 22\text{mEq/l}$.
- Albumina $\geq 3,5\text{g/dl}$.
- $\text{Kt/V} \geq 1,4$ ou taxa de redução da ureia $\geq 65\%$.

2.2.3 Complicações Associadas á Hemodiálise

A hemodiálise é agora mais segura do que no seu início e a existência de mortes diretamente relacionadas com o procedimento são raras. Para esta redução contribuem os avanços tecnológicos nos sistemas de entrega de dialisado, os dispositivos de monitorização mais confiáveis e os mecanismos de segurança automáticos que reduzem o risco de complicações. Mesmo com a crescente sofisticação desses equipamentos que

fizeram da diálise um procedimento relativamente seguro, em cerca de 30% das sessões podem ocorrer complicações (Castro, 2001; Himmelfarb & Ikizler, 2010).

2.2.3.1 Hipotensão Arterial

É a complicação mais frequente durante a hemodiálise podendo ocorrer em cerca de 20% das sessões. A fisiopatologia envolve a taxa de ultrafiltração, a diminuição da osmolaridade, a temperatura do dialisado, a redução de volume intravascular, e o aumento na liberação de substâncias vasodilatadoras ao mesmo tempo da redução da liberação de substâncias vasoconstritoras. Isto leva a uma diminuição do débito cardíaco, assim como da resistência vascular periférica com consequente hipotensão (Terra, Costa, Figueiredo, Moraes, Costa & Costa, 2010).

2.2.3.2 Cãibras Musculares

Frequentes na hemodiálise e de fisiopatologia não totalmente esclarecida, são predominantes nos membros inferiores, parecendo estar associadas ao desequilíbrio entre a ultrafiltração e o reenchimento vascular. Os fatores mais importantes que predispoem o seu aparecimento são: hipotensão, paciente abaixo do peso seco e o uso da solução dialítica pobre em sódio (Daugirdas et al., 2001; Terra et al., 2010).

2.2.3.3 Náuseas e Vômitos

Tendo origem multifactorial, como hipotensão, hipercalecemia, síndrome do desequilíbrio ou ansiedade, ocorrem em cerca de 10% dos pacientes (Terra et al., 2010).

2.2.3.4 Síndrome das Pernas Irrequietas

Esta síndrome constitui uma das maiores queixas entre os doentes renais em fase terminal, que descrevem uma sensação irritativa no músculo da perna aliviando com o seu movimento (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.5 Cefaleias

Sintoma frequente, estando relacionada com variadas causas: alterações no peso corporal, hipotensão arterial, ansiedade ou uma manifestação subtil da síndrome do desequilíbrio (Daugirdas et al., 2001; Terra et al., 2010).

2.2.3.6 Dor no Peito e Dores nas Costas

De causa desconhecida, pode ocorrer na forma de angina nos pacientes com cardiopatia isquémica (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.7 Comichão/ Prurido

Esta queixa é aceite como uma das complicações da insuficiência renal crónica e do tratamento dialítico de longa duração, pode agravar-se durante a sessão de hemodiálise. Se surgir apenas durante esta última e se for acompanhado de outros sintomas alérgicos *minor*, pode suspeitar-se de hipersensibilidade ao dialisador ou a algum componente do circuito. O tratamento inclui anti-histamínicos e hidratação da pele (Castro, 2001; Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.8 Febre e Calafrios

Parecem estar relacionados com processos inflamatórios que ocorrem durante a diálise, sendo uma consequência da contaminação por bactérias da solução dialítica, do

hemodialisador ou das agulhas. Como o doente hemodialisado é imunodeprimido, é mais sensível a infeções e por isso a sua progressão pode ser mais rápida (Terra et al., 2010).

2.2.3.9 Síndrome do Desequilíbrio

Constituído por sintomas sistémicos e neurológicos associados a achados característicos no eletroencefalograma, podem ocorrer durante ou após a sessão. A causa é controversa, mas talvez esteja relacionada com o aumento brusco de água nas células cerebrais, originando edemas secundários ao gradiente de pressão entre o sangue e o líquido cefalorraquidiano. Clínicamente surge na forma de cefaleias, náuseas, vómitos, tremores, confusão mental, delírio, convulsões e coma (Daugirdas et al., 2001; Terra et al., 2010).

2.2.3.10 Reações ao Dialisador

Amplo grupo de eventos que incluem reações anafiláticas e reações adversas menos bem definidas no que diz respeito á sua causa (contaminação do banho de diálise, heparina e outros...) (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.11 Arritmias Cardíacas

A arritmia é uma complicação frequente durante a hemodiálise, acontecendo mais frequentemente em doentes com acentuada hipertrofia ventricular esquerda ou cardiopatia isquémica. Os fatores relacionados com esta predisposição estão relacionados com a rápida flutuação plasmática dos iões que interferem na condução cardíaca, como potássio, cálcio ou magnésio e principalmente nos doentes que fazem terapêutica digitalica (Castro, 2001; Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.12 Tamponamento Cardíaco

A hipotensão inesperada ou recorrente durante a diálise pode ser um sinal de efusão pericárdica que pode ocorrer como consequência da sobrecarga de volume, hiperparatireoidismo, hiperúricemia ou infecção viral/ bacteriana. Estes fatores podem ser um sinal de diálise inadequada (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.13 Hemorragia Intracraniana

A doença vascular combinada com a hipertensão e a administração de heparina pode resultar na ocorrência de hemorragias intracranianas, subaracnoides ou subdurais (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.14 Convulsões

Geralmente relacionada com a síndrome do desequilíbrio ou hiponatremia grave, ocorrem mais frequentemente em crianças, doentes com níveis elevados de ureia plasmática pré-diálise e hipertensão arterial grave (Daugirdas et al., 2001).

2.2.3.15 Hemólise e Embolismo Aéreo

São considerados emergências médicas que podem levar á morte (Daugirdas et al., 2001).

3 Doença Cardiovascular e Doença Renal

Crónica

As doenças cardiovasculares lideram as causas de morte nos doentes com doença renal crónica em fase terminal, contando com cerca de 30 a 50% do total de mortes (Maharaj, & Naidoo, 2007).

Nos doentes com DRC, a mortalidade e morbilidade devido á DCV é extremamente alta em todos os seus estadios. Muitas doentes renais não morrem devido á insuficiência renal, mas às complicações da DCV (McCullough, et al., 2007; Sarnak, 2003).

Não está bem clara qual é a associação entre doença renal e cardiovascular, ou seja, se é a doença vascular que causa a doença renal, ou se é esta que causa a doença vascular. Para além disto, o facto dos fatores de risco para as duas doenças serem comuns contribui igualmente para esta associação. As evidências demonstram que a DRC precoce e a redução da TFG são fatores de risco independentes e bem estabelecidos para eventos cardiovasculares (Maharaj, & Naidoo, 2007; McCullough, et al., 2007; Sarnak, et al., 2003).

Um estudo que pretendeu averiguar até que ponto a DRC influenciaria na mortalidade da DCV, concluiu que a primeira é uma fator de risco independente para a DCV e para a mortalidade por qualquer causa na população em geral (Weiner, Tighiouart, Amin, Stark, Macleod, Griffith, et al., 2004).

Outra investigação da Medicare que procurou estabelecer a relação entre a DRC e a DCV, concluiu que a insuficiência cardíaca é quase 5 vezes superior na população doente renal comparando com a população sem esta doença, e que 2/3 dos hemodialisados são também insuficientes cardíacos (Collins, Davis, Gilbertson, Liu, Chen & Herzog, 2003).

3.1 Fisiopatologia da Doença Cardiovascular na Doença Renal Crónica

Existem 3 processos cardiovasculares fisiopatológicos que ocorrem na DRC:

➤ Alterações na geometria cardíaca

Estas incluem o *remodelling* do ventrículo esquerdo ao nível do tamanho, forma e função do mesmo. A DRC expõe o coração aos 3 mecanismos que propiciam o desenvolvimento de cardiomiopatia: sobrecarga de volume (resultante da HTA e rigidez arterial), sobrecarga de pressão e fatores não-hemodinâmicos relacionados com a DRC. O aumento do stress nas paredes ventriculares esquerdas acarretam mudanças na composição e função do miocárdio sendo este processo acentuado pelas anormalidades associadas á DRC. A evolução desta é acompanhada pela progressiva disfunção ventricular esquerda. Os estudos demonstram que com a diminuição da TFG, ocorre um aumento da HVE (Herzog, Asinger, Berger, Charytan, Diez, Hart, et al., 2011; Maharaj & Naidoo, 2007; Sarnak, 2003;).

➤ Aterosclerose:

Existindo com elevada prevalência nos doentes renais, é uma doença da íntima arterial caracterizada pela presença de placas de ateroma com distribuição focal, oclusivas por natureza e localizadas preferencialmente em bifurcações arteriais. Na insuficiência renal estas lesões ateroscleróticas são frequentemente calcificadas em oposição às fibroateromatosas, verificando-se um aumento do espessamento da camada média superior às lesões da população sem doença renal. As representações clínicas da aterosclerose são a doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (Parfrey & Foley, 1999; Sarnak, et al., 2003).

➤ Arteriosclerose:

Consiste no *remodelling* vascular das grandes artérias como consequência da sobrecarga de pressão e de fluxo, levando ao espessamento da parede arterial e ao aumento do *ratio* parede-lúmen. Este processo é acompanhado da redução da *compliance* arterial aumentando a pressão de pulso e a pressão sistólica (Maharaj & Naidoo, 2007; Sarnak, et al., 2003).

3.2 Fatores de Risco

Os doentes com insuficiência renal crónica partilham grande parte dos fatores de risco com a doença cardiovascular: HTA, DM, tabagismo e dislipidémia. Estes foram identificados pelo estudo de Framingham como os grandes preditores da lesão cardiovascular sendo designados de fatores de risco tradicionais, podendo predispor também para a disfunção renal (Zoccali, Francesca & Tripepi, 2003; Zoccali, 2006).

A maioria dos indivíduos que desenvolve IRC tem um longo historial desses fatores de risco clássicos e por isso eles são dominantes nos estadios menos graves da doença renal, desenvolvendo assim um papel fundamental na origem de eventos cardiovasculares (Zoccali, 2006).

Um estudo realizado na Holanda concluiu que as diferenças na função renal podem ser parcialmente explicadas pelos vários fatores de risco ateroscleróticos (dislipidémia, obesidade e tabagismo) (Verhave, Hillege, Burgerhof, Gansevoort, Zeeuw & Jong, 2005).

Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar a DRC e o risco de morte, DCV e hospitalização, concluiu que existe uma associação independente entre a diminuição da TFG e todos estes parâmetros (Go, Chertow, Fan, Dongjie, McCulloch & Hsu, 2004).

Numa comunidade chinesa a proporção dos fatores de risco: sexo masculino, diabetes, HTA e hipertriglicémia foi superior nos níveis mais baixos da TFG, em comparação com valores normais desse parâmetro (Wang, Ye, Luo, Xiao & Wu, 2010).

Apesar da forte relação estes fatores não conseguem explicar a alta taxa de mortalidade por DCV nos doentes renais em fase terminal, sugerindo que existirão outros fatores de risco não tradicionais que são característicos do estado urémico e que perpetuam o declínio da função renal (Zoccali et al., 2003; Zoccali, 2006).

Para um fator de risco ser classificado como não tradicional tem de obedecer aos seguintes critérios: explicação biológica plausível de como pode promover o risco de DCV; demonstrar que a severidade da DRC aumenta com o nível do fator de risco; demonstração da associação entre o fator de risco e DCV na DRC em estudos observacionais e demonstração em ensaios clínicos com placebos que o tratamento desses fatores diminui o desfecho negativo da DCV. Por todos estes motivos e por ser um conceito recente, trata-se duma área que requer ainda muita investigação (Sarnak et al., 2003).

Duma forma geral, alguns fatores de risco não tradicionais e emergentes característicos do estado urémico são: anemia, hiperfosfatémia, hiperparatiroidismo, hiperhomocisteínemia, proteína C reativa / inflamação, hiperatividade simpática, disfunção endotelial, reduzida síntese de óxido nítrico e alteração dos metabolismos do cálcio e do fósforo (Menon, et al., 2005; Sarnak, 2003; Zoccali et al., 2003; Zoccali, 2006).

A seguinte tabela resume as manifestações da DCV na DRC e os fatores de risco associados.

Tabela 6: Manifestações da DCV e fatores risco associados

Patologia	Fatores risco tradicionais	Fatores risco não tradicionais
Cardiomiopatia	Idade avançada HTA Doença vascular Dislipidémia Tabagismo Diabetes	Albuminúria Reduzida TFG Anemia Inflamação Arteriosclerose Sobrecarga de fluidos extracelulares Metabolismo anormal do cálcio/fosfato
Aterosclerose	Idade avançada Sexo masculino HTA Diabetes Dislipidémia Tabagismo Sedentarismo Hipertrofia ventricular esquerda	Albuminúria Reduzida TFG Anemia Inflamação Stress Oxidativo Disfunção endotelial Homocisteína Lipoproteína Fatores trombogénicos Actividade simpática Síndrome metabólico
Arteriosclerose	Idade avançada Sexo masculino Tabagismo HTA Diabetes Dislipidémia	Albuminúria Reduzida TFG Disfunção endotelial Metabolismo anormal do cálcio/fosfato Síndrome metabólico

Adaptado de: Menon et al., 2005

3.3 Patologias Cardiovasculares na Insuficiência Renal Crónica

É um facto estabelecido que a doença cardíaca é a mais comum causa de morte na população hemodialisada. O estudo HEMO verificou que numa população de 1846 doentes renais crónicos, 80% tinham de base doença cardíaca, o que inclui doença isquémica (39%), insuficiência cardíaca congestiva (40%), arritmia (31%) e outras doenças cardíacas (63%). A hospitalização por angina de peito ou EAM correspondeu a 42.7% do total de hospitalizações e 39.4% do total das mortes foram do foro cardíaco (Cheung, Sarnak, Yan, Berkoben, Heyka, Kaufman, et al., 2004).

Torna-se assim evidente a importância do conhecimento aprofundado destas doenças para a prevenção da mortalidade e morbilidade, especialmente em doentes sujeitos a hemodiálise.

3.3.1 Hipertensão Arterial

A HTA é frequente nos doentes hemodialisados e apesar dos estudos epidemiológicos serem contraditórios, poderá ser a maior causa de mortalidade. Esta disparidade dos resultados poderá ser consequência da inadequada definição de HTA neste tipo de doentes, assim como da interação da HTA com outros fatores de risco como a anemia ou HVE (Lopez-Gomez, Verde & Perez-Garcia, 1998).

De facto, vários estudos falharam quando tentaram identificar a HTA como uma grande influência no risco cardiovascular. A maioria deles demonstraram uma associação entre um valor baixo de TA e aumento da mortalidade (Locatelli, Covic, Chazot, Leunissen, Luno & Yaqoob, 2004). Várias investigações têm reconhecido que em vez de analisar individualmente a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica, deverá ser calculada também a pressão de pulso (PP), uma vez que é esta que

traduz clinicamente o aumento da rigidez da parede arterial característico dos estados urémicos. Na análise da mortalidade, o ideal seria incluir dois dos três parâmetros (TA sistólica, TA diastólica e PP) (Foley, Herzog, & Collins, 2002).

Enquanto que na população em geral os valores associados ao menor risco CV estão abaixo dos 140/90mmHg, na população hemodialisada o valor ainda não foi definitivamente estabelecido. Existem duas opiniões sobre o assunto: a primeira afirma que para o hemodialisado com HTA sistó-diastólica o valor pré-hemodiálise deve ser abaixo dos 140/90 mmHg, e para os doentes com HTA sistólica isolada, o valor pré-diálise deve ser inferior a 150-160/85-90 mmHg; a segunda afirma que os valores devem ser iguais para a população em geral: 140/90 mmHg. No fundo, o valor ideal de TA é o mais baixo possível que seja compatível com um grau aceitável de bem-estar e sem episódios de hipotensão durante o tratamento (Locatelli, et al., 2004).

Apesar da medição da TA ser efetuada antes, durante e depois da diálise, não existe consenso sobre qual das medidas deve ser relacionada com o risco CV (Daugirdas et al., 2001). Aliás, preferencialmente á medição da TA no gabinete, o recurso ao MAPA é fundamental para determinar a TA média sistólica e diastólica das 24h, e assim diferenciar os perfis *dipper* dos não *dipper*. Estes perfis estão associados à síndrome da apneia do sono e á neuropatia autonómica, relacionando-se com desfechos CV mais graves (Daugirdas et al., 2001; Locatelli, et al., 2004).

Nos pacientes urémicos, a retenção de fluidos e do sódio em conjunto com a sobrecarga de volume extracelular constituem os principais fatores responsáveis pela HTA. É por isso que esta pode ser controlada na grande maioria dos doentes através da ultrafiltração. O objetivo é atingir o peso seco, isto é, o peso pós-dialítico que permite que a TA pré-dialítica se mantenha normal sem a necessidade de recorrer a drogas anti-hipertensivas, mesmo com o ganho de peso entre os tratamentos de diálise. Uma vez atingido o peso seco, o paciente deixa de sentir os sintomas de sobrecarga de fluidos ou de desidratação. Desta forma, um valor normal de TA é o melhor indicador do volume extracelular, permitindo afirmar que o doente alcançou o seu peso seco (Daugirdas et al., 2001; Locatelli, et al., 2004).

Nos doentes hemodialisados, as drogas anti-hipertensoras são apenas prescritas após o controlo do peso seco, o cumprimento duma dieta restrita em sódio e se não provocarem hipotensão intra-dialítica. Podem ser bloqueadores dos canais de cálcio, drogas simpaticolíticas, bloqueadores β -adrenérgicos, inibidores ACE e antagonistas angiotensina II (Daugirdas et al., 2001; Locatelli, et al., 2004).

3.3.2 Doença Cardíaca Isquémica

A prevalência de estenoses significativas nas artérias coronárias pode variar entre 24% nos jovens não diabéticos hemodialisados em lista de espera para transplante renal, e 85% nos diabéticos hemodialisados de longo prazo com idade superior a 45 anos. A natureza e distribuição das lesões ateroscleróticas coronárias ainda não foram bem estudadas, mas de qualquer forma a frequência de ateromas calcificados é muito maior nas coronárias dos doentes urémicos (Covic, & Goldsmith, 2001), em comparação com os não urémicos.

Uma investigação que analisou as calcificações coronárias nos doentes renais crónicos concluiu que nesta população a calcificação vascular é ainda mais comum e precoce contribuindo para o aumento do risco cardiovascular. Concluiu também que na maioria dos casos a calcificação das coronárias acontece devido ao depósito de placas na camada íntima; que a calcificação das placas na íntima é mais severa em pacientes que fazem hemodiálise, em comparação com os que não fazem; que a calcificação da íntima é mais intensa com TFG $<30\text{ml/min/1.73m}^2$, comparando com TFG $>60\text{ml/min/1.73m}^2$ (ou pacientes sem DRC), e por fim, que a calcificação da íntima está relacionada com os fatores de risco tradicionais e com os fatores de risco urémicos. No entanto, esta alteração da parede arterial ocorre com maior incidência nos estadios mais avançados de IRC e nos hemodialisados onde a presença dos fatores de risco característicos da urémia é mais incisiva. De facto, a inflamação e o stress oxidativo, assim como os distúrbios minerais e do metabolismo ósseo têm sido relacionados com a

patogénese da doença coronária (Herzog, 2011; Nakamura, Ishibashi-Ueda, Niizuma, Yoshihara, Horio, & Kawano, 2009).

Apesar da deteção precoce das placas coronárias poder permitir a modificação dos fatores de risco e a intervenção farmacológica adequada, os insuficientes renais estão sub-representados nos estudos, dificultando a avaliação da sensibilidade e especificidade diagnóstica (Herzog et al., 2011).

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso é na maioria das vezes anormal nos pacientes hemodialisados. Apresentam pequenos aumentos do intervalo PR e amplitude dos complexos QRS, assim como alterações inespecíficas do segmento ST-T como consequência da HVE. A prova de esforço carece de especificidade, porque para além do ECG de 12 derivações em repouso ser anormal, os doentes renais raramente atingem a frequência cardíaca necessária para um diagnóstico acertado (Covic & Goldsmith, 2001; Herzog et al., 2011). A maioria dos testes não invasivos carece de sensibilidade nos pacientes hemodialisados, apesar da ecocardiografia de stress por dobutamina ser talvez o mais sensível (Parfrey & Foley, 1999).

A ressonância magnética ou a angiografia coronária devem ser usadas com precaução devido ao possível risco dos produtos de contrastes. No entanto, este último é o exame *gold standard* para o diagnóstico de doença isquémica. (Herzog et al., 2011; Parfrey & Foley, 1999).

Os marcadores cardíacos são usados no diagnóstico de eventos agudos, mas os seus resultados têm que ser interpretados com precaução. Nestes doentes o CK-MB e as Troponinas podem estar aumentadas sem existir necrose miocárdica. As Troponinas T e I têm-se revelado úteis como marcador de lesão isquémica nos doentes hemodialisados (Covic & Goldsmith, 2001; Herzog, et al., 2011).

A *angina pectoris* é um sintoma frequente em quem faz diálise, sendo a sua prevalência superior á de doença coronária. Este aparente paradoxo está confirmado e justificado por vários fatores: anemia severa, função endotelial vasomotora anormal, disautonomia cardíaca, desequilíbrio entre o suprimento de oxigénio e as necessidades miocárdicas (consequência da HVE), fibrose intensa entre os cardiomiócitos com

comprometimento da utilização energética celular e finalmente a redução marcada na distensibilidade aórtica alterando o fluxo aórtico e a perfusão sub-endocárdica, tornam comum a *angina pectoris* mesmo sem a presença de doença isquémica coronária. Esta, mesmo sendo severa pode ocorrer sem sintomas como resultado da neuropatia autonómica urémica. A isquémia miocárdica também pode ser a causa das arritmias ocorridas durante os episódios de hipotensão nas sessões de hemodiálise (Covic & Goldsmith, 2001).

Os estudos sobre o tratamento do enfarte agudo do miocárdio (EAM) nos pacientes com DRC são escassos, mas a terapêutica usada passa pela Aspirina, Clopidogrel, β -bloqueante e os Inibidores Conversores de Angiotensina (ACEIs)/ ARBs (bloqueadores de recetores de angiotensina). O tratamento de intervenção também carece de estudos. Os pouco existentes parecem demonstrar o benefício da intervenção coronária percutânea primária imediata (Herzog et al., 2011).

A mensagem importante a transmitir na prevenção da isquémia cardíaca centra-se no controlo dos fatores de risco: tratar a HTA, a cessação tabágica, o controlo de fósforo plasmático, a ponderação de paratiroidectomia na presença de hiperparatiroidismo, o encorajamento de hábitos alimentares saudáveis e a prática de exercício físico são sempre a melhor forma primária de prevenir eventos isquémicos (Daugirdas et al., 2001).

3.3.3 Doença Pericárdica

A pericardite causa 3 a 4 % das mortes nos pacientes que fazem hemodiálise como resultado de tamponamento, arritmias ou falência cardíaca. Pode ser classificada como urémica (quando existe nos pacientes que ainda não fazem tratamento dialítico), ou associada á diálise (quando surge nos pacientes que já fazem o tratamento). Nesta situação surge devido a infeções virais ou bacterianas, sobrecarga de volume, hiperparatiroidismo e hiperuricémia. Estes fatores também podem ser sinal duma diálise

inadequada. Os sintomas de pericardite incluem dores no peito e a auscultação revela um atrito pericárdico. Nestes doentes, a hemodiálise requer cuidados redobrados porque aumenta o risco de sangramento, arritmia, hipotensão e tamponamento durante as sessões (Daugirdas et al., 2001).

3.3.4 Hipertrofia Ventricular Esquerda e Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é o sintoma mais comum duma miocardiopatia subjacente. A prevalência da IC aumenta com o declínio da função renal, sendo os eventos terminais a falência da bomba e a morte súbita arritmica. A progressão da DRC é acompanhada pela progressão da HVE e disfunção diastólica (Herzog et al., 2011; Parfrey & Foley, 1999).

A DRC expõe o coração aos 3 maiores mecanismos que propiciam o desenvolvimento da cardiomiopatia que induz falência do ventrículo esquerdo (VE): sobrecarga de volume, de pressão e fatores não hemodinâmicos associados à DRC que alteram o miocárdio. A sobrecarga de pressão é o resultado da HTA e da rigidez contínua e duradoura, provocando a hipertrofia VE concêntrica e aumentando o espessamento dos miócitos com poucas alterações no volume VE. A sobrecarga de volume resulta da sobrecarga de sal e água, da anemia e da fístula arteriovenosa. Provoca hipertrofia excêntrica, com aumento do comprimento dos miócitos e consequentemente aumento de volume. Para além destes fatores hemodinâmicos, vão existir fatores característicos da DRC relevantes para o *remodelling* ventricular esquerdo: ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina, stress oxidativo, inflamação e estimulação de fatores pró-hipertroóficos e pró-fibrogénicos. Estudos histopatológicos demonstram que a densidade capilar está reduzida no miocárdio hipertrofiado e a fibrose intersticial pronunciada está associada ao *remodelling* estrutural provocado DRC (Herzog et al., 2011; Parfrey & Foley, 1999).

O diagnóstico é feito pelo ecocardiograma que através do estudo Doppler pode demonstrar o aumento do espessamento ventricular que leva ao comprometimento da função sistólica e diastólica (Daugirdas et al., 2001).

A gestão da insuficiência cardíaca crónica nos pacientes em diálise é difícil. Por um lado existe hipotensão sintomática acompanhada de desidratação, e por outro a sobrecarga de fluidos e edema pulmonar. E se a hipotensão sintomática ocorrer no início da diálise, a situação torna-se ainda mais problemática. É extramente difícil manter doentes com insuficiência cardíaca mal controlada em hemodiálise bem sucedida. Nestes casos, a diálise peritoneal pode ser uma alternativa (Daugirdas et al., 2001).

3.3.5 Endocardite

Ao contrário da diálise peritoneal, na hemodiálise a endocardite pode ocorrer com alguma frequência devido á disseminação de infeção no local do acesso vascular. Os sintomas e sinais são similares aos doentes que não sofrem de DRC: febre e murmúrios cardíacos. No entanto, o diagnóstico poderá ser dificultado, porque por uma lado a população hemodialisada pode ter murmúrios cardíacos provenientes de outras origens (calcificação valvular ou fístulas arteriovenosas) e por outro, estes doentes são normalmente hipotérmicos, significando que a temperatura corporal pode aumentar ligeiramente ou não aumentar de todo. Muitas vezes a única manifestação clínica são tonturas ortostáticas ocasionalmente acompanhadas de ligeiras manifestações neurológicas (Daugirdas et al., 2001).

3.3.6 Arritmias

Comuns nos pacientes hemodialisados ocorrem devido a várias causas, tais como: existência de hipertrofia ventricular esquerda e/ou de cardiopatia isquémica; ou

às rápidas flutuações dos eletrólitos durante a hemodiálise que interferem na condução cardíaca (potássio, cálcio ou fosfato). Podem surgir na forma de taquicardia ventricular, fibrilhação auricular ou extrassístolia ventricular/ supraventricular (Daugirdas et al., 2001). Este tema será abordado com mais pormenor no seguimento deste trabalho.

3.3.7 Dislipidémia

Muitas evidências sugerem que os pacientes em diálise possuem muitas alterações aterogénicas lipídicas. Apesar do colesterol LDL ser praticamente normal, o LDL-C oxidado, os triglicéridos e as lipoproteínas estão aumentados, enquanto que o colesterol HDL e as lipoproteínas de muito baixa densidade estão diminuídos (Daugirdas et al., 2001; Frichard, 2003).

Estas anormalidades específicas diferem entre o tipo de diálise, uma vez que a diálise peritoneal tem um perfil mais aterogénico do que a hemodiálise (Frichard, 2003).

A origem destes problemas lipídicos é multifatorial e pouco conhecida. Um mecanismo importante é a perda ou disfunção das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos lípidos, levando a alterações do metabolismo dos triglicéridos e ao transporte defeituoso do colesterol. Para além disso, a elevação do fibrinogénio, lipoproteína a, e homocisteína são altamente pró-trombogénicas (Covic & Goldsmith, 2001).

4 Arritmias e Doença Renal Crónica

Os doentes renais que fazem tratamento hemodialítico têm uma taxa de mortalidade incrivelmente alta devida a causas cardíacas e mais especificamente devido a arritmias. Segundo a base de dados do United States Renal Data System (USRDS), 64% das mortes cardíacas nos doentes hemodialisados são causadas por paragem cardíaca/causa arritmica (Herzog, et al, 2008).

No estudo HEMO, dos 1846 doentes estudados, 80% sofriam de doença cardíaca e destes, 31% eram de origem arritmica (Cheung, Sarnak, Yan, Berkoben, Heyka, Kaufman, et al., 2004).

Torna-se assim evidente que estes doentes são especialmente vulneráveis á paragem cardíaca por arritmias, uma vez que o estado urémico é caracterizado pela presença de substratos pró-arrítmicos: múltiplos fatores de risco cardiovasculares, alta prevalência e incidência de HVE com fibrose associada, doença aterosclerótica com comprometimento do fluxo coronário, disfunção endotelial, inflamação e neuropatia autonómica. Para além disto, a hemodiálise pode ser considerada um estímulo arritmogénico devido á natureza não fisiológica do procedimento: induz alterações a nível do pH e da temperatura, a nível físico-químico dos fluidos corporais e produz rápidas mudanças nas concentrações dos eletrólitos que regulam as células de condução miocárdicas. A taxa de morte súbita aumenta á medida que aumenta o estadio de DRC (Buemi, et al., 2009; Herzog, et al., 2008; Parekh, et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

O risco de eventos arrítmicos em doentes hemodialisados não é uniforme pelo tempo: é maior nos primeiros 6 meses após o início da diálise. Após esse tempo diminui para aumentar progressivamente por cada ano de diálise. O risco arrítmico está relacionado com a idade avançada do doente e com a maior duração do tratamento hemodialítico. Os doentes afetados têm também mais probabilidade de serem diabéticos. Para além disso, também parecem existir evidências de que o risco de paragem cardíaca é superior nas 12 horas antes da primeira sessão de hemodiálise

semanal, logo após o fim de semana de intervalo (Herzog, et al., 2008; Ostermann, 2008).

Um estudo realizado em Massachusetts por Jwala A. Karnik identificou alguns fatores de risco específicos: idade avançada, diabetes, uso de cateter e hospitalização recente (Karnik, Young, Lew, Herget, Dubinsky, Lazarus, et al., 2001).

4.1 Doença Renal Crônica: Substrato para Arritmias Cardíacas

As doenças cardiovasculares têm alta prevalência entre os doentes com DRC, principalmente aqueles que se encontram em fase terminal. A morte súbita cardíaca é especificamente uma causa de morte relativamente comum em doentes que realizam este tratamento. Comparada com a população em geral, a percentagem de mortes cardiovasculares atribuíveis á morte súbita cardíaca é maior nos dialisados. Isto acontece, porque por um lado apresentam os fatores de risco tradicionais para a doença cardiovascular (como a HTA, diabetes ou dislipidémia), e por outro, apresentam também as alterações metabólicas e/ou fisiológicas específicas associadas ao estado urémico (sobrecarga de volume, anemia, stress oxidativo, disfunção endotelial, lipoproteína a elevada e calcificação vascular acelerada) (Hildreth, 2012; Ranpuria, Hall, Chan & Unruh, 2008).

Existem um vasto leque de arritmias que podem ocorrer na insuficiência renal crónica. Por um lado, as alterações na matriz intracelular e a substituição do tecido cardíaco por tecido fibrótico estão relacionados com o aparecimento de algum tipo de disfunção no sistema de condução cardíaco (bradiarritmias). Por outro, os distúrbios eletrolíticos, a HVE e as consequentes alterações estruturais e funcionais em conjunto com as doenças vasculares ateroscleróticas e arterioscleróticas, podem constituir o substrato arritmico para taquiarritmias (McCullough & Sandberg, 2004; Shamseddin & Parfrey, 2011).

4.1.1 Intervalo QT e Doença Renal Crónica

No ECG de 12 derivações o intervalo QT representa a despolarização e a repolarização ventricular. Como não é um parâmetro estático, o seu valor é corrigido para a frequência cardíaca – QTc. Através do intervalo QT pode ser calculada a dispersão do QT – diferença entre o intervalo QT máximo e mínimo num ECG de 12 derivações (Surawicz. & Knilans, 2008).

Nos pacientes com IRC, a hemodiálise parece levar a um aumento tanto do QTc, como da dispersão do QT, devido às rápidas mudanças na concentração de alguns eletrólitos. Valores acima dos 80 ms estão relacionados com uma maior suscetibilidade arritmica devido á maior variabilidade da repolarização e ás diferentes velocidades de condução do tecido miocárdico (Buemi et al., 2009; Shamseddin & Parfrey, 2011).

As razões para a ocorrência de alterações ao nível do intervalo QT nos doentes renais crónicos são complexas e multifatoriais. Por um lado existem as causas cardíacas: a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca congestiva ou a doença coronária que estão associadas a um *remodelling* cardíaco característico do miocárdio urémico, como o aumento fibrótico entre as células miocárdicas. Por outro lado, existem as causas não cardíacas: distúrbios eletrolíticos, eventos neurológicos agudos, diabetes mellitus, género feminino ou idade avançada. Todos estes fatores conduzem á heterogeneidade da despolarização e repolarização do miocárdio (Covic, Diaconita, Gusbeth-Tatomir, Covic, Botezan, Ungureanu, et al., 2002; Gussak & Gussak, 2007).

As alterações eletrofisiológicas cardíacas no insuficiente renal são caracterizadas pela progressiva diminuição dos canais de potássio e concomitante aumento da inibição nos restantes. Desta forma, a administração de qualquer droga capaz de inibir os canais de cálcio, vai levar ao aumento do tempo necessário para completar a repolarização ventricular. Esta situação vai traduzir-se a nível eletrocardiográfico no prolongamento do intervalo QT, com conseqüente elevação do risco arritmico (Gussak & Gussak, 2007).

O risco é ainda maior quando algum medicamento que possa prolongar o intervalo QT é coadministrado com outra substância que seja capaz de inibir o

metabolismo, ou a sua excreção. Nos doentes com a taxa de filtração glomerular comprometida, os medicamentos sujeitos a excreção renal e que interferem no intervalo QT podem produzir aumentos imprevisíveis de determinados iões na concentração plasmática, levando ao aumento significativo desse intervalo (Gussak & Gussak, 2007).

Durante a hemodiálise podem surgir alterações iónicas e desequilíbrios entre os iões Ca^{2+} , K^{+} ou magnésio, o que pode comprometer o potencial membranar das células em repouso. Este mecanismo vai ser refletido a nível eletrocardiográfico na duração do intervalo QTc. Alguns autores defendem que o mecanismo arritmogénico é baseado na hipocaliémia e/ou hipomagnesémia intracelular transitória induzida pelo tratamento hemodialítico. Especificamente, uma sessão de hemodiálise mais agressiva pode levar a uma forte redução na concentração intracelular de potássio. De forma a evitar esta situação é sugerida um tratamento menos agressivo, um gradiente de potássio mais baixo na solução de diálise, sessões mais longas e taxas de ultrafiltração mais lentas. Estas medidas poderão ter um impacto positivo na morte por causa arritmogénica (Gussak & Gussak, 2007, Nasri, Azimzadeh, Torabinejad & Pourakbari, 2008).

O aumento da dispersão do intervalo QT parece ocorrer com frequência em doentes insuficientes renais crónicos, particularmente naqueles com hipertrofia ventricular esquerda e outras anormalidades ecocardiográficas. Nestes doentes é comum a fibrose miocárdica desproporcionada, a dilatação ventricular e a hiperatividade/ativação neuro-hormonal. Todos estes fatores contribuem para uma dispersão do intervalo QT alterada (Stewart, Gansevoort, Mark, Rooney, McDonagh, Dargie, et al., 2005).

Não existem resultados consensuais entre as várias investigações que pretendem avaliar o intervalo QTc e o risco arritmico, assim como a influência do tratamento hemodialítico no mesmo. O estudo feito por Covic et al que reuniu dois hospitais entre a România e Londres concluiu que a sessão de hemodiálise aumenta o intervalo QTc. No entanto, no estudo realizado por Nasri et al. cujo objetivo foi investigar o impacto da sessão hemodialítica nos indivíduos sem doença cardíaca manifesta, não verificou qualquer relação entre o intervalo QT e a hemodiálise, nem registou um aumento significativo de arritmias (Covic et al., 2002; Nasri et al; 2008).

Relativamente á dispersão do QT, o estudo realizado por István Lorincz na Hungria concluiu que a hemodiálise aumentava a dispersão do intervalo QT em doentes com insuficiência renal crónica (Antzelevitch, 2000).

Também Scott et al. avaliou a dispersão do intervalo QT antes e depois da sessão hemodialítica. Concluiu que este parâmetro está aumentado nos hemodialisados e aumenta após a sessão de hemodiálise (Morris, Galiatsou, Stewart, Rodger, & Jardine, 1999).

A investigação realizada por Valentim et al, que teve como objetivo avaliar a sístole elétrica ventricular em insuficientes renais crónicos hemodialisados, concluiu que o intervalo QTc e a dispersão de QTc sofriam um aumento significativo, sugerindo assim uma elevada predisposição arritmica nestes indivíduos (Valentim, Pereira, Coelho & Pereira, 2013).

4.1.2 Cardiomiopatia

As alterações do ventrículo esquerdo ao nível da estrutura e função são comuns entre doentes renais crónicos. Os estudos demonstram que cerca de 15% possuem disfunção sistólica, quase 49% sofrem de insuficiência cardíaca e mais de 70% têm hipertrofia ventricular esquerda (Cerasola, Nardi, Palermo, Mule & Cottone, 2011).

Nos doentes pré-dialisados a HVE aumenta com a diminuição da TFG. De facto, existe uma alta taxa de HVE entre os doentes pré-hemodialisados, estando presente em cerca de 75% da população que inicia este tratamento. Com a sua continuidade, a doença estrutural cardíaca também progride em direção ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, estando descrito que em doentes com DRC a função diastólica deteriora com a progressão da HVE, mesmo naqueles com doença renal não sujeitos a hemodiálise. Na presença de doença renal terminal, a insuficiência cardíaca está associada a uma pior função diastólica, a alterações na condução cardíaca e

consequentemente a um pior prognóstico (Cerasola et al., 2011; Parekh et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

Apesar da fisiopatologia da HVE na DRC ser multifatorial, existem fatores identificados como sendo determinantes: a HTA, as alterações de fluidos e o equilíbrio/desequilíbrio eletrolítico. Do ponto de vista hemodinâmico, a HVE é inicialmente um processo adaptativo de *remodelling* como resposta ao aumento do trabalho cardíaco. A sobrecarga de pressão causada pela HTA conduz á hipertrofia concêntrica, enquanto que a sobrecarga de volume causada pela anemia ou pela presença duma fistula arteriovenosa (nos doentes em HD), conduzem á hipertrofia excêntrica. A presença destes 2 padrões podem ocorrer nos insuficientes renais crónicos, assim como um padrão misto caracterizado pelo aumento quer do diâmetro, quer da espessura das paredes ventriculares. Para além dos fatores hemodinâmicos, outros fatores presentes nestes doentes têm um papel preponderante no aparecimento de HVE, nomeadamente a inapropriada ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o stress oxidativo e a inflamação (Cerasola et al., 2011).

A HVE pode predispor os indivíduos a eventos arrítmicos através do prolongamento do intervalo QTc. Este parece estar aumentado nos pacientes hemodialisados e estar relacionado com várias manifestações de cardiomiopatia urémica, como o aumento da massa ventricular esquerda e a reduzida fração de ejeção ventricular esquerda, relacionando-se então com as arritmias malignas. Outro facto que predispõe estes doentes para a MSC é o aumento da fibrose miocárdica. Esta contribui para a isquémia miocárdica devido á redução na densidade capilar e na reserva coronária. Para além disto, parecem ocorrer um maior número de extrassístoles ventriculares durante a hemodiálise em doentes com HVE, comparando com aqueles que têm um VE normal. (Cerasola et al., 2011; Shamseddin & Parfrey, 2011).

A investigação conduzida por Stewart et al sobre as alterações eletrocardiográficas na cardiomiopatia urémica, concluiu que a HVE está presente desde os primeiros estadios da doença renal. Esta e outras formas de cardiomiopatia urémica estão relacionadas com o aumento do intervalo QT e a sua dispersão. Assim, esta

população tem um alto risco de morte súbita cardíaca (Stewart, Gansevoort, Mark, Rooney, McDonagh, Dargie, et al., 2005).

4.1.3 Doença Isquémica Cardíaca

Autópsias realizadas em doentes renais terminais que se encontravam a fazer diálise mostraram baixa densidade dos capilares miocárdicos, aumento do diâmetro dos miócitos e aumento do volume e densidade do tecido intersticial miocárdico. Estes mecanismos são acompanhados com a diminuição do suprimento sanguíneo capilar ao VE expondo os cardiomiócitos a uma potencial hipóxia. É desta forma que devido á HVE e ao estado inflamatório coexistentes com a urémia, o suprimento de oxigénio diminui ao mesmo tempo que aumentam as necessidades metabólicas, criando assim um desequilíbrio energético principalmente durante a diálise (McCullough & Sandberg, 2004).

A isquémia miocárdica aguda é reconhecida como o fator mais comum desencadeante de arritmias ventriculares malignas. Isto acontece porque é nas áreas cicatriciais provocadas pela isquémia que se desenvolvem os circuitos de reentrada que dão origem á taquicardia ventricular. Se a função cardíaca for comprometida ou a frequência da arritmia for muito rápida, pode degenerar em fibrilhação ventricular e morte (Buemi et al., 2009).

4.1.4 Inflamação

A IRC é um estado inflamatório que independentemente dos fatores de risco tradicionais, está relacionada com o risco aumentado de morte súbita cardíaca nos pacientes que fazem hemodiálise (Ostermann, 2008).

A inflamação pode desencadear eventos arrítmicos através da aterosclerose prematura ou dos efeitos diretos no miocárdio e no sistema de condução cardíaco. À medida que a função renal se deteriora, o nível de toxinas pró-inflamatórias e citocinas aumentam, acelerando a aterosclerose vascular e a calcificação arterial. É o caso da homocisteína, ou da Proteína C-reativa. Desta associação resultam efeitos eletrofisiológicos diretos, causando um atraso na repolarização das células miocárdicas e consequentemente provocar um evento arrítmico. (Parekh et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

Para além disto, a inflamação parece comprometer o tónus simpático. Este comprometimento está relacionado com uma fraca variabilidade da frequência cardíaca, especialmente entre doentes diabéticos e doentes renais crónicos em diálise. A depressão do tónus vagal e o aumento da atividade simpática podem levar à instabilidade eletrofisiológica (Parekh et al., 2008).

4.1.5 Trocas e Alterações Eletrolíticas

A passagem de potássio do compartimento intracelular para o extracelular continua após o final da sessão de hemodiálise, até que seja atingido um equilíbrio entre os dois compartimentos. Os pacientes que fazem hemodiálise crónica podem mostrar uma hipercaliémia severa causada por este movimento, o que influencia o potencial elétrico da membrana das células excitáveis como os miócitos cardíacos, células musculares e neuronais (Buemi et al., 2009; Shamseddin & Parfrey, 2011).

Os estudos demonstram que os eventos arrítmicos são mais frequentes logo após o intervalo interdialítico de 2 dias. Apesar do mecanismo não estar totalmente esclarecido, pode ser devido ao maior período de tempo que permite mais acumulação dos fluidos e do potássio. Para além disto, os pacientes hemodialisados que têm um perfil oscilante de potássio sofrem mais de arritmias malignas durante e após a sessão, do que aqueles que têm o potássio constante (2.5 mmol/l). Uma diálise adequada deve

remover a quantidade de potássio acumulada no período interdialítico (Bleyer, Russel, & Satko, 1999; Buemi et al., 2009; Shamseddin & Parfrey, 2011).

As alterações dos níveis de cálcio têm efeitos hemodinâmicos significativos ao nível da tensão arterial e da contração cardíaca. Os efeitos elétricos também são visíveis com o aumento do intervalo QT, contribuindo para o efeito arritmogénico da hemodiálise (Buemi et al., 2009).

Assim sendo, a homeostase do cálcio e do potássio depois da hemodiálise estão relacionados com o prolongamento do QT. Pelo contrário, o magnésio parece não ter qualquer influência na arritmogénese (Shamseddin & Parfrey, 2011).

A hiperfosfatémia geralmente desenvolve-se com a deterioração da função renal, sendo um problema comum nos doentes renais em fase terminal. Apesar de ter um papel na origem de muitas patologias (hiperparatioridismo secundário, deterioração do músculo liso, calcificação vascular e aterosclerose coronária), não existem estudos que a relacionem com arritmias cardíacas (Shamseddin & Parfrey, 2011).

O papel da sobrecarga do ferro na origem de arritmias cardíacas em insuficientes renais ainda não está bem definido. No entanto, tem sido relacionado com elevadas taxas de hospitalização e mortalidade nestes doentes. O excesso de ferro pode promover a fibrose entre as fibras miocárdicas estando assim relacionado de alguma forma com anormalidades na condução cardíaca, agindo como substrato arritmico. (Shamseddin & Parfrey, 2011).

4.1.6 Sistema Nervoso Autónomo

A alta taxa de morte súbita cardíaca na população hemodialítica não está apenas relacionada com a alta prevalência de doença cardíaca subjacente, mas também com o stress e o desequilíbrio que a hemodiálise provoca por si só ao sistema nervoso autónomo. Uma característica principal da disfunção autonómica urémica é o

descontrolo do sistema cardiovascular através da diminuição do tónus vagal e do aumento da atividade simpática ocorrida durante a sessão de hemodiálise. Este facto parece ser pró-arrítmico, estando relacionado com MSC e eventos cardiovasculares (Bleyer, Hartman, Brannon, Satko, & Russel, 2006; Saravanan & Davidson, 2010).

A função arterial baroreflexa comprometida está associada ao risco de arritmia cardíaca e morte súbita. A capacidade do sistema baroreflexo arterial em controlar a homeostase da tensão arterial tem sido identificada como um marcador prognóstico de mortalidade nos doentes com enfarte agudo do miocárdio. Apesar de aparentemente o tratamento dialítico não exercer qualquer influência na sensibilidade ou eficácia do baroreflexo, os doentes com DRC e diabetes têm este parâmetro diminuído, ao contrário dos não diabéticos (Shamseddin & Parfrey, 2011).

4.1.6.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Doença Renal Crónica

As evidências mostram que os “novos” fatores de risco para a DCV contribuem para a particular vulnerabilidade dos pacientes hemodialisados, não só devido à isquémia miocárdica, à hipertrofia ventricular esquerda ou às anormalidades eletrolíticas, mas também pelo desequilíbrio do sistema nervoso autónomo (Chan, 2008; Ranpuria et al., 2008).

De facto, o comprometimento da função autonómica, nomeadamente o excesso de atividade simpática e a diminuição do parassimpático, desempenham um papel importante no desenvolvimento de DCV, sendo um fator preditor de morte súbita cardíaca na doença renal crónica terminal. Para além destes mecanismos patológicos constituírem um substrato arritmogénico, outros fatores como a degeneração das miofibrilhas, as anormalidades no movimento das paredes cardíacas e a libertação de radicais livres, são reconhecidos como fazendo parte das lesões neurocardíacas consequentes da ativação excessiva do sistema simpático. Para além disto, o desequilíbrio simpático-vagal vai provocar a não adaptação do nóculo sinusal às

circunstâncias, com consequente diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (Chan, 2008; Hildreth, 2012).

Os IRCT que seguem tratamentos dialíticos são mais suscetíveis a sofrerem eventos cardíacos do que os indivíduos sem DRC. A progressão e a duração desta aumentam a probabilidade de ocorrência desses eventos, isto é, o progressivo declínio da função renal altera a longo prazo a função autonómica de regulação da frequência cardíaca, resultando na redução da sua variabilidade (Hildreth, 2012; Ranpuria et al., 2008;).

A análise da VFC em doentes hemodialisados é particularmente relevante dado o contexto neuro-cardíaco alterado desta população, o que pode conduzir a uma instabilidade cardíaca, eletrolítica e hemodinâmica. Por esta razão a VFC pode ser considerada como preditora de MSC (Chan, 2008).

Rubinger et al. concluiu que em doentes urémicos, a diminuição da VFC está fortemente associada á instabilidade hemodinâmica e ao desequilíbrio simpático-vagal, sugerindo um distúrbio do controlo autonómico, principalmente em indivíduos portadores de outras comorbidades cardíacas como a doença isquémica ou a função ventricular esquerda diminuída (Rubinger, Revis, Pollak, Luria & Sapoznikov, 2004).

Chandra et al. verificou que a VFC diminui á medida que a severidade da doença renal crónica aumenta. Neste estudo, os parâmetros de avaliação da VFC quer no domínio do tempo (SDNN, SDANN), quer no domínio da frequência (VLF e LF:HF), são mais baixos no estadio 5 da DRC comparando com os estadios 3 ou 4 (Chandra, Sands, Gillespie, Levin, Kotanko, Kiser, et al., 2012).

Resultados semelhantes foram obtidos por Vita et al., que pôde concluir que a análise espectral da VFC é um bom método para avaliar as alterações na atividade autonómica cardiovascular em pacientes urémicos, sendo assim uma técnica complementar para avaliação do sistema autónomo (Vita, Bellinghieri, Trusso, Constantino, Santoro, Monteleone, et al., 1999).

4.2 Avaliação do Risco Arritmico

Estratificar os doentes com IRCT é extramente importante para tentar prever os eventos arrítmicos e assim diminuir a mortalidade associada. Isso é possível através do conhecimento da história clínica do doente e do recurso a variados exames complementares de diagnóstico (McCullough. & Sandberg, 2004):

- Verificar a existência prévia de síncope ou história de arritmias.
- O ECG de 12 derivações pode dar informação no que diz respeito á frequência cardíaca, alterações da condução elétrica, presenças de ondas Q patológicas, alterações eletrolíticas, presença de isquémia coronária e intervalo QT. Não sendo o exame mais indicado, também pode dar algumas pistas para a existência de hipertrofia ventricular/auricular.
- O ecocardiograma é fundamental na avaliação das cavidades cardíacas, função diastólica/sistólica e fração de ejeção. Em qualquer indivíduo, uma fração de ejeção inferior a 35% é um forte e independente preditor de morte súbita.
- A monitorização eletrocardiográfica de 24 horas – Holter - é um importante recurso para a quantificação e qualificação das disritmias cardíacas. Episódios de taquicardia ventricular, ou um número elevado de extrassístoles ventriculares, podem predizer o risco de morte súbita nesta população.
- A prova de esforço ou a angiografia devem ser consideradas para avaliação de doença isquémica cardíaca caso exista um substrato arritmico.

4.3 Prevenção da Morte Súbita Cardíaca

Apesar da existência de teorias que afirmam que doses mais elevadas de diálise poderão controlar a sobrecarga de volume, melhorar o estado urémico, diminuir os marcadores de inflamação e reduzir o risco de MSC, os estudos não são suficientes para

fazer recomendações a propósito da dose ideal de forma a reduzir o risco arritmico. O mesmo acontece com a prescrição do dialisado. Este deve ser avaliado e modificado consoante o estado urémico do paciente (Herzog, et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

Segundo a investigação de Jwala A. Karnik, é possível concluir que a prescrição dialítica deve ser frequentemente reavaliada de modo a que seja a indicada para o perfil bioquímico e hemodinâmico individual de cada paciente, para assim desta forma diminuir o risco de eventos arrítmicos (Karnik, et al., 2001).

Os bloqueadores β -adrenérgicos são considerados eficazes na redução da morbilidade e mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca e EAM prévio. Estes resultados poderão ser extensíveis a insuficientes renais crónicos. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina parecem diminuir a inflamação e o stress oxidativo, diminuindo assim os eventos cardiovasculares em doentes com hipertensão. Nos insuficientes renais crónicos não existem estudos válidos suficientes que demonstrem o efeito benéfico destes medicamentos na redução de morte por causa arritmica (Herzog, et al., 2008; Shamseddin & Parfrey, 2011).

A implantação de cardiodesfibriladores (CDI) é feita como prevenção primária e secundária da morte súbita arritmica na população em geral. No entanto, a grande maioria dos estudos realizados sobre este assunto têm excluído os insuficientes renais crónicos. As poucas investigações feitas neste âmbito, mostram que o benefício da implantação deste dispositivo depende em primeiro lugar da idade do paciente e em segundo lugar do estadio da DRC. Sendo assim, a mortalidade é reduzida nos estadios 1 e 2 da doença, mas o benefício é menos evidente nos estadios 3 a 5. Estes achados podem ser relacionados com as complicações e os riscos associados ao procedimento, em conjunto com a diminuição da expectativa de vida nos doentes com DRC, de forma a tentar esclarecer realmente o benefício deste tipo de dispositivo (McCullough & Sandberg, 2004).

O estudo realizado por Charles Herzog concluiu que nos doentes dialisados esta terapia é sub-utilizada, mas quando aplicada está relacionada com uma alta taxa de sobrevivência (Herzog, et al., 2005).

Apesar da falta de dados que suportam o uso de CDI como prevenção primária de MSC na população dialisada, as guidelines atuais não excluem estes doentes. No entanto, estabelecem que o tempo de sobrevida sem doenças de causa cardíaca deve ser superior a 1 ano. Desta forma, a implantação dum CDI em pacientes que realizem tratamento dialítico com fração de ejeção inferior a 35% e em conjunto com outros critérios para a sua implantação, devem ir ao encontro destas recomendações (Herzog, et al., 2005; Shamseddin & Parfrey, 2011).

5 Métodos Não Invasivos de Estratificação de Risco Arritmico

Nos Estados Unidos, a incidência anual de mortes súbitas arritmicas está estimada entre 184.000 e 462.000. Este número demonstra a necessidade do uso de técnicas que possam estratificar doentes e dicotomizá-los em grupos de alto e baixo risco, de forma a ser possível a detecção de substratos que estejam na origem de arritmias ventriculares malignas e potencialmente mortais como a taquicardia ventricular e/ou fibrilhação ventricular. Este assunto tem sido largamente analisado e desenvolvido, principalmente desde que existe uma disponibilidade crescente do uso de dispositivos que possam prevenir ou abortar estes eventos malignos, tais como os CDI (Goldberger, Cain, Hohnloser, Kadish, Knight, Laurer, et al., 2008).

Diversos estudos têm investigado possíveis marcadores de risco não invasivos que possibilitem a estratificação do risco arritmico. O grau de comprometimento funcional e de lesão cardíaca traduzida pela fração de ejeção ventricular esquerda é o parâmetro atual mais usado na avaliação do prognóstico arritmico em doentes cardíacos. Outros marcadores são medidas e avaliações eletrocardiográficas, como a largura do complexo QRS, o intervalo QT ou a onda T. Ainda baseado no eletrocardiograma, existem formas de avaliar o sistema nervoso autónomo através da VFC ou da TFC que têm revelado o seu valor como preditores de mortalidade súbita cardíaca.

5.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A relação entre a mortalidade cardiovascular e o sistema nervoso autónomo (SNA) tem sido intensivamente estudada e encontra-se documentada. As perturbações do SNA e o seu desequilíbrio - aumento da atividade simpática ou redução da atividade vagal - podem resultar em taquiarritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (Sztajzel, 2004).

Uma das técnicas eletrocardiográficas não invasivas para avaliação do equilíbrio simpático-vagal consiste na variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esta reflete a influência do SNA ao nível do nódulo sinusal, expressando a quantidade total de oscilações da frequência cardíaca instantânea e dos intervalos entre os complexos QRS provenientes da despolarização sinusal (Acharya, Joseph, Kannathal, Lim & Suri, 2006; Sztajzel, J., 2004; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

A frequência cardíaca é um parâmetro dinâmico mediada pelo sistema nervoso autónomo e que através de impulsos nervosos surge como resposta fisiológica aos mais variados estímulos externos. A sua variabilidade reflete a capacidade de adaptação do coração aos diferentes estímulos e mudanças provenientes do exterior. O ritmo circadiano, as emoções, o exercício, o sono ou o stress mental, são exemplos de situações normais e fisiológicas que influenciam fortemente o ritmo cardíaco (Acharya, et al., 2006; Kleiger, et al., 2005).

Assim, num coração normal com um SNA saudável vão existir variações fisiológicas dos ciclos sinusais, refletindo um estado de equilíbrio simpático-vagal e uma VFC normal. Por outro lado, em condições patológicas existentes ou iminentes, as alterações na atividade das fibras aferentes e eferentes do SNA e na regulação neural, vão contribuir para o desequilíbrio entre os dois sistemas com consequente diminuição da VFC (Acharya, et al., 2006; Sztajzel, 2004).

Duma forma geral, a alta variabilidade da frequência cardíaca é um sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonómicos suficientes e estáveis, enquanto que a baixa VFC poderá ser um indicador de adaptação patológica e insuficiente do SNA, podendo indicar a presença de mau funcionamento fisiológico (Vanderlei, Pastre, Hoshi, Carvalho & Godoy, 2009).

5.1.1 Sistema Nervoso Autónomo e Variabilidade da Frequência Cardíaca

Apesar da automaticidade ser uma característica intrínseca a algumas células cardíacas, a atividade elétrica e mecânica do miocárdio é mediada em grande parte pelo SNA - sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. Esta regulação neuronal realizada através da ação combinada entre os sistemas simpático-vagal é dependente de informações que partem dos recetores auriculares e ventriculares, barorreceptores e quimiorrecetores, assim como de alterações nos vários sistemas: respiratório, vasomotor, termorregulador e renina-angiotensina-aldosterona (Sztajzel, 2004; Tonhajzerova, Ondrejka, Turianikova, Javorka, Calkovska & Javorka, 2012; Vanderlei, et al., 2009).

A influência parassimpática na frequência cardíaca é mediada através da libertação de acetilcolina pelo nervo vago. Os recetores terminais muscarínicos do nódulo sinusal diminuem a frequência de despolarização deste. A influência simpática na frequência cardíaca é mediada pela libertação de epinefrina e norepinefrina pelos terminais simpáticos no nódulo sinusal, provocando uma ativação dos recetores β -adrenérgicos e acelerando a despolarização diastólica do mesmo, o que se traduz no aumento do seu ritmo (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

O aumento da frequência cardíaca é consequência da maior ativação da via simpática (stress, exercício) e da menor atividade parassimpática, isto é da inibição vagal. Já a redução da frequência cardíaca depende basicamente do predomínio da atividade vagal. Isto significa que em repouso o tónus vagal prevalece e as variações no ritmo cardíaco dependem largamente da modulação vagal (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; Vanderlei, et al., 2009).

O controlo cardíaco neural é mediado pelas interconexões entre o sistema nervoso central e as terminações pós-ganglionares via sistemas simpático e parassimpático. Em condições fisiológicas e normais, os sistemas simpáticos e parassimpáticos estão em equilíbrio, o que significa que a ativação de um deles é

acompanhada pela inibição do outro. A resposta deles é formulada a partir das informações aferentes que através da complexa interação entre estímulo e inibição, modificam a frequência cardíaca e adaptam-na às necessidades do momento (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; Tonhajzerova, et al., 2012; Vanderlei, et al., 2009).

Esta contínua e dinâmica interação entre excitação e inibição conduz a oscilações instantâneas da frequência cardíaca – variabilidade da frequência cardíaca. Assim, esta reflete os complexos controlos neuronal e cardíaco, assim como a capacidade de resposta cronotrópica do coração. (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; Tonhajzerova, et al., 2012).

O funcionamento correto do sistema dinâmico simpático/ parassimpático em repouso, assim como a resposta aos vários estímulos internos e externos é extremamente importante para a flexibilidade, adaptação e saúde do organismo. Pelo contrário, o desequilíbrio autonómico traduzido pelo predomínio de um dos ramos do SNA sobre o outro, está associado a condições patológicas. Na prática é mais comum a sobreatividade simpática associada á hipoativação parassimpática, o que se traduz numa VFC reduzida. Isto pode representar um potencial mecanismo patológico levando ao aumento do risco cardiovascular numa forma geral e em particular a um aumento do risco arritmico e de MSC (Tonhajzerova, et al., 2012; Sztajzel, 2004)

5.1.2 Quantificação da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Existem vários métodos para quantificar e avaliar a VFC: métodos lineares – análise no domínio do tempo e análise no domínio da frequência, e métodos não lineares. Na sua grande maioria estes métodos são baseados no cálculo de índices provenientes de operações estatísticas calculadas sobre os sucessivos intervalos RR

provenientes do nódulo sinusal durante um determinado período de tempo (Acharya, et al., 2006; Sztajzel, 2004).

5.1.2.1 Métodos lineares

Análise no domínio do tempo

A análise da VFC no domínio do tempo, mede as mudanças da FC ou os intervalos adjacentes entre dois complexos QRS provenientes da despolarização do nódulo sinusal (intervalos NN) durante determinado período de tempo. Destas medições podem ser calculadas variáveis estatísticas que são divididas em duas classes: aquelas resultantes das medições diretas entre complexos QRS, ou aquelas que resultam das diferenças entre intervalos NN adjacentes (Kleiger, et al., 2005; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

As principais variáveis estatísticas são as seguintes:

- SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos NN. É a variável mais simples e mais usada que reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no tempo de registo, incluindo as diferenças nos intervalos NN atribuíveis aos períodos diurno e noturno – ritmo circadiano. É um parâmetro que requer uma análise cuidada de forma a excluir artefactos, contrações cardíacas prematuras e batimentos não contabilizados, dependendo da duração do tempo de registo (Kleiger, et al., 2005; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

- SDANN: Desvio padrão da média dos intervalos NN calculados em períodos de 5 minutos. Trata-se duma estimativa das oscilações do ritmo cardíaco, sendo um índice sensível da variabilidade da média dos intervalos de 5 minutos durante o tempo de registo. Este parâmetro é menos afetado por ritmos não constantes e pode até

permitir a estratificação na fibrilhação auricular (Kleiger, et al., 2005; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996). Tonhajzerova, et al., 2012).

- SDNN index: Média dos desvios padrões dos intervalos NN calculados em períodos de 5 minutos medindo a variabilidade devida a ciclos mais curtos que 5 minutos (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

As medidas mais comuns derivadas das diferenças entre os intervalos RR são rMSSD (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre 2 intervalos NN sucessivos), NN50 (contagem absoluta da diferença entre intervalos NN superiores a 50 ms) e pNN50 (proporção que resulta da divisão de NN50 pelo número total de intervalos NN, representando a percentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms) (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996; Vanderlei, et al., 2009).

Os índices SDNN, SDANN e SDNN index são obtidos a partir de registos de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, não permitindo distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tónus simpático ou à diminuição do tónus vagal. Na presença de ritmo sinusal e condução aurículo-ventricular normal, os índices rMSSD e pNN50 correspondem às variações da VFC em períodos curtos de tempo, não estando dependentes das variações dia/noite e quantificando a modulação parassimpática resultantes da ventilação. (Kleiger, et al., 2005; Sztajzel, 2004; Vanderlei, et al., 2009).

Estes métodos são extremamente afetados por artefactos, ritmos anormais e extrassístoles. Por esta razão é necessário uma análise cuidadosa do registo de forma a eliminar estes fatores causadores de erros ou os resultados não serão fiáveis (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

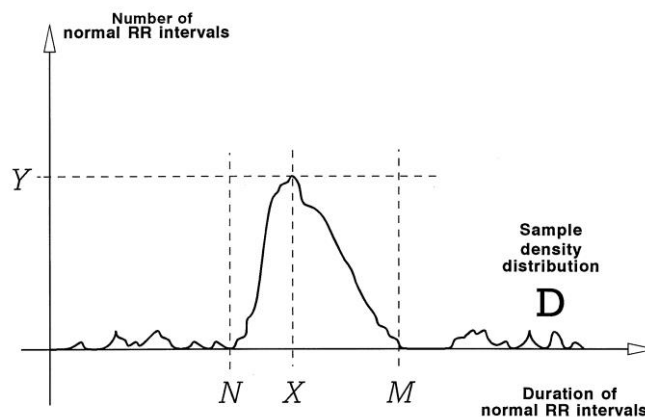
Métodos Geométricos

Estes métodos são provenientes e construídos a partir da conversão das sequências dos intervalos NN em formas geométricas. São usadas várias metodologias: uma medição básica do padrão geométrico; a dedução do padrão geométrico através duma forma matemática definida (por exemplo, interpretação do histograma da distribuição através de um triângulo) ou categorização da forma geométrica em diferentes padrões que representam diversas classes de VFC (Sztajzel, 2004; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

O Histograma de 24 horas estima a relação entre o número total de intervalos RR detetados e a variação desses intervalos durante o registo (Sztajzel, 2004).

O Índice Triangular é calculado a partir da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais. No eixo horizontal estão representados o comprimento dos intervalos RR e no eixo vertical a frequência com cada um deles ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo. A altura do triângulo corresponde á quantidade de intervalos RR e a largura da linha de base expressa a variabilidade desses intervalos. O índice triangular – TINN - pode ser calculado dividindo-se a área (número total de intervalos RR usados para construir a figura) e a altura do triângulo. O índice triangular expressa a variabilidade global da frequência cardíaca e está relacionado com o desvio padrão dos intervalos NN (SDNN), sendo altamente insensível aos artefactos e batimentos ectópicos, uma vez que estes se encontram fora do triângulo (Acharya, et al., 2006; Sztajzel, 2004; Vanderlei, et al., 2009).

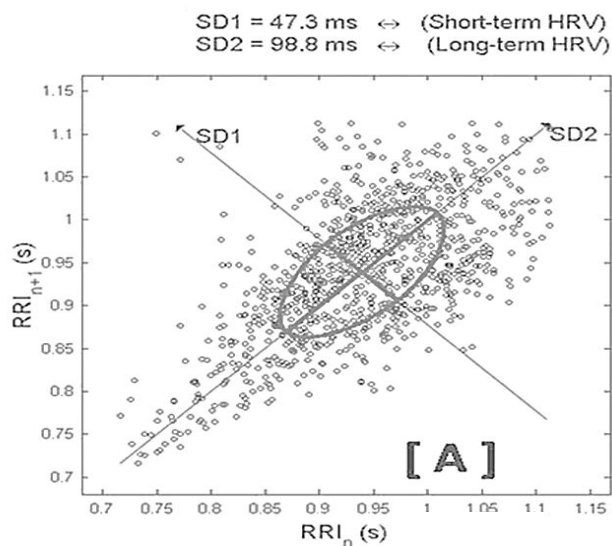
Figura 1: Índice Triangular



Fonte: Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996

O Plot de Poincaré é um método de visualização que analisa a dinâmica da FC e que demonstra as flutuações dos intervalos RR dentro dum plano cartesiano, no qual cada intervalo é correlacionado com o intervalo antecedente definido no plot. Pode ser analisado duma forma quantitativa ajustando-se a elipse da figura, ou qualitativa através da visualização da forma (Vanderlei, et al., 2009).

Figura 2: Poincare Plot



Fonte: Vanderlei, et al., 2009

A maior vantagem dos métodos geométricos reside no facto de não serem afetados pela qualidade do registo. A maior desvantagem é a necessidade de adquirir um número razoável de intervalos NN de forma a construir a figura (registos de pelo menos 20 minutos) (Sztajzel, 2004; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

Entre os vários métodos (domínio do tempo e geométricos), os recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia e NASPE para analisar a VFC são: SDNN, HRV triangular index, SDANN e rMSSD. A distinção entre as medidas obtidas a partir de medições diretas dos intervalos NN e as diferenças entre os intervalos NN deve ser feita. Também é inadequado comparar parâmetros no domínio do tempo que expressam a variabilidade global da frequência cardíaca provenientes de registos com durações diferentes (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996)

Métodos no domínio da frequência

Outro método não linear para avaliar os intervalos RR consiste na análise da potência espectral. Esta técnica descreve as oscilações periódicas do ritmo cardíaco através da sua decomposição nas diferentes frequências e amplitudes, fornecendo assim informações sobre a intensidade de cada frequência (Sztajzel, 2004).

A análise espectral pode ser realizada de duas formas: usando métodos não paramétricos como a Transformada de Fast Fourier (FFT), ou através do método paramétrico – modelo de autoregressão. Quando é usada a FFT, os intervalos RR são transformados em bandas espectrais com diferentes frequências (Acharya, et al., 2006; Sztajzel, 2004; Vanderlei, et al., 2009).

A variância total ou o espectro de potência total corresponde á soma das seguintes bandas espectrais: HF (banda de alta frequência), LF (banda de baixa frequência), ULF (banda de ultrabaixa frequência) e VLF (banda de muito baixa frequência) que possuem frequências variáveis entre 0 e 0,5 Hz (Sztajzel, 2004).

Durante a ativação simpática, a taquicardia resultante é usualmente acompanhada pela redução acentuada na potência total, enquanto que o inverso acontece durante a ativação vagal (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

Os espectros de alta frequência e baixa frequência não são fixos. Eles variam consoante as mudanças na modulação autonómica do ritmo cardíaco, sofrendo alterações sob diferentes condições (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

As bandas espectrais são as seguintes:

- HF: Banda de alta frequência (0,15 e 0,4 Hz). A atividade vagal eferente é um contribuinte major deste componente, sendo um indicador da atividade do nervo vago sobre o coração. Corresponde á modulação respiratória dos intervalos RR (arritmia sinusal respiratória), sofrendo uma influência significativa através do padrão

respiratório. Quando a frequência ventilatória é alterada, a frequência central deste componente move-se com ela (Kleiger, et al., 2005; Vanderlei, et al., 2009).

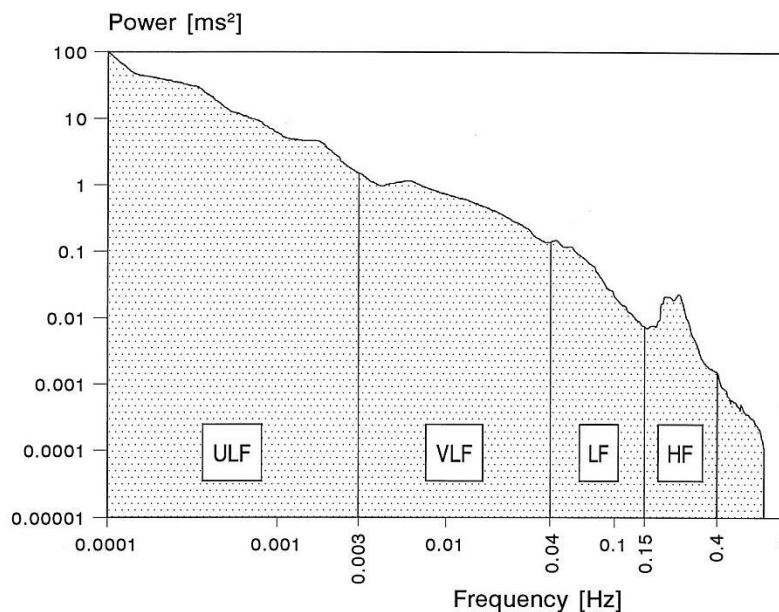
- LF: Banda de baixa frequência (0,04 e 0,15 Hz). Este componente é modulado não só por ambos os sistemas simpático e parassimpático (com predomínio do simpático), mas também pela ação dos barorreceptores. Por esta razão não existe consenso sobre a sua interpretação. Em termos práticos, o aumento da banda LF (como em situações de stress, posição tilt, estimulação fria na face) tem sido considerado uma consequência da atividade simpática. Pelo contrário, o uso de β -adrenérgicos resulta numa diminuição de LF (Kleiger, et al., 2005; Sztajzel, 2004; Vanderlei, et al., 2009).

- Componentes de muito baixa frequência (VLF) e ultrabaixa frequência (ULF): o primeiro encontra-se entre 0,0033 e 0,04 Hz e o segundo abaixo de 0,003 Hz. A explicação fisiológica destes parâmetros não se encontra bem estabelecida, mas parece estar relacionada com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema de termorregulação e com o tônus vasomotor periférico. A banda espectral ULF parece refletir os ritmos circadiano e neuroendócrino, enquanto que a banda VLF parece estar associada á atividade física, tendo sido proposta como um marcador da atividade simpática. (Kleiger, et al., 2005; Sztajzel, 2004; Vanderlei, et al., 2009).

Através destes parâmetros pode ser calculado o *ratio* LF/HF, que reflete ambos os sistemas simpático e parassimpático do SNA na sua totalidade, caracterizando assim o equilíbrio/ desequilíbrio simpático-vagal sobre o coração (Vanderlei, et al., 2009).

As bandas espectrais são usualmente referidas em valores absolutos de frequência (ms^2), mas LF e HF também podem ser representadas em unidades (nu). Esse valor vai significar o peso relativo de cada componente espectral em proporção á variância total menos o componente VLF. Esta representação enfatiza o comportamento equilibrado e controlado dos dois ramos do SNA (Acharya, et al., 2006).

Figura 3: Bandas Espectrais



Fonte: Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. 1996

A experiência com a avaliação da VFC através do domínio da frequência sugere que se trata duma ferramenta única e não invasiva de recolha de informação sobre as funções autonómicas (Acharya, et al., 2006).

Os valores normais para os métodos de avaliação da VFC aqui descritos (no domínio do tempo e no domínio da frequência) não foram ainda estabelecidos, uma vez que ainda não existem investigações em grande escala e que englobem uma amostra suficientemente grande para poder tirar conclusões sobre eles. Os valores obtidos até agora provêm de estudos que envolveram um pequeno número de indivíduos e por isso devem ser encarados como valores de orientação, não devendo ser a base de decisões clínicas definitivas (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

Tabela 7: Valores Normais para a Variabilidade da Frequência Cardíaca

Variável	Valor normal (média \pm SD)
Domínio do tempo (24 horas)	
SDNN	141 \pm 39 ms
SDANN	127 \pm 35 ms
RMSDD	27 \pm 12 ms
Índex Triangular	37 \pm 15
Domínio da frequência (registo de 5 min em supino)	
LF	3466 \pm 1018 ms ²
HF	1170 \pm 416 ms ²
LF	54 \pm 4 nu
HF	29 \pm 3 nu
LF/HF ratio	1.5 – 2.0

Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996

Como já foi dito, o registo implica alguma qualidade. Apesar da eficácia comprovada em algumas patologias, a avaliação da VFC por estes métodos tem algumas limitações. Uma das exigências é a presença de ritmo sinusal. Todos os registos em fibrilhação auricular, ritmos de pacemaker, disfunção dos nódulos sinusal e/ou aurículo-ventricular e extrassístolia superior a 20%, produzem intervalos RR inadequados para a avaliação da VFC. O transplante cardíaco é outra contraindicação para esta avaliação (Kleiger, et al., 2005; Vanderlei, et al., 2009).

5.1.2.2 Métodos Não Lineares

Estes métodos são baseados na teoria do caos que estuda os sistemas multivariáveis, não lineares e não periódicos. Talvez esta abordagem ajude no melhor conhecimento e análise da VFC, uma vez que se baseia em fenómenos dinâmicos determinados pelas complexas interações entre vários parâmetros – hemodinâmicos,

eletrofisiológicos e neuro-humorais, assim como a regulação do sistema nervoso central e autónomo (Sztajzel, 2004; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

Apesar da necessidade de aprofundamento científico, os métodos não lineares têm sido progressivamente investigados e os dados recentes sugerem que são mais eficazes na deteção de padrões patológicos de VFC, em comparação com os métodos lineares (Vanderlei, et al., 2009; Sztajzel, 2004).

5.1.3 Usos Diagnósticos da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A análise da VFC através dos vários métodos descritos tem sido usada para avaliar a função autonómica numa grande variedade de patologias cardíacas e não cardíacas: doença isquémica cardíaca, hipertensão arterial, miocardiopatia, acidente vascular cerebral, doença renal crónica, diabetes mellitus, leucemia, apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar crónica, entre outras (Kleiger, et al., Vanderlei, et al., 2009).

A diminuição da variabilidade da VFC presente em todas estas patologias tem sido apontada como um forte indicador e estratificador de risco, estando relacionada com a mortalidade e/ou morbilidade aumentada (global ou cardíaca). Isto evidencia o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde (Vanderlei, et al., 2009).

Os estudos efetuados têm incidido principalmente sobre a estratificação do risco de mortalidade após a ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, presença de diabetes ou em caso de insuficiência cardíaca.

Bigger et al., investigou a capacidade de vários métodos de avaliação da VFC em prever não só a mortalidade cardíaca global, como a morte arritmica. Concluiu que as bandas espectrais ULF e VLF são excelentes preditores univariados de mortalidade e independentes de outros, como a classe NYHA ou fração ventricular esquerda (Bigger, JFleiss, Steinman, Rolnitzky, Kleiger & Rottman, 1992).

Resultados semelhantes foram obtidos num estudo Italiano, mas com o parâmetro SDNN. Os investigadores verificaram que valores baixos de VFC (SDNN < 70ms) constituem um risco multivariado de mortalidade cardíaca (La Rovere, Bigger, Marcus, Mortara & Schwartz, 1998).

Relativamente á insuficiência cardíaca crónica, Nolan et al. concluiu que esta patologia está associada á disfunção autonómica que pode ser quantificada pela avaliação da VFC. Uma redução no parâmetro SDNN identifica pacientes que estão em risco de morte, sendo um melhor preditor deste desfecho do que outros métodos clínicos. (Nolan, Batin, Andrews, Lindsay, Brooksby, Mullen, et al., 1998)

5.2 Turbulência da Frequência Cardíaca

A turbulência da frequência cardíaca (TFC) é um termo recente que descreve as curtas variações fisiológicas no ciclo sinusal, batimento-a-batimento, após um complexo ventricular prematuro (Bauer, Zurn & Schmidt; 2010; Bauer, Malik, Schmidt, Barthel, Bonnemeier, Cygankiewicz, et al., 2008).

Em indivíduos normais, a resposta a uma estrassístole ventricular (EV) é bifásica, ou seja, ocorre uma aceleração na frequência cardíaca (encurtamento dos intervalos RR), seguida por uma gradual desaceleração da mesma (prolongamento dos intervalos RR) até se atingir o valor de base pré-EV (Bauer, et al., 2010).

Este novo conceito eletrocardiográfico tem sido relacionado com a identificação e estratificação de doentes em risco de arritmias malignas e/ou MSC, nomeadamente no pós-enfarte. Em doentes de alto risco, a resposta típica da TFC está debilitada ou mesmo ausente (Zuern, Barthel & Bauer; 2011).

5.2.1 Quantificação e Cálculo da TFC

De forma a excluir a interferência de outros fatores no padrão típico da TFC, o seu cálculo é feito habitualmente em registos Holter de longa duração, sendo necessárias várias EV (pelo menos 5 durante o registo). Em cada EV são medidos os 2 intervalos sinusais imediatamente antes das EV e os 15 intervalos RR sinusais imediatamente após a pausa compensadora. Isto vai permitir calcular as 2 fases características da TFC: “*turbulence onset*” (TO) e “*turbulence slope*”(TS) (Bauer, et al, 2008).

A TO é calculada pela seguinte fórmula:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100 [\%]$$

$RR_1 + RR_2$ representam os 2 intervalos RR imediatamente após a EV e $RR_{-2} + RR_{-1}$ representam os 2 intervalos imediatamente antes da EV.

A TS é definida como a inclinação máxima positiva da reta de regressão entre quaisquer 5 ciclos sinusais consecutivos nos primeiros 15 intervalos RR sinusais após a EV (Bauer, et al., 2010; Bauer, et al, 2008).

Nos indivíduos normais, a aceleração sinusal depois da EV é caracterizada por um valor negativo de TO, e a subsequente desaceleração sinusal é caracterizada por um valor positivo de TS. Os resultados das investigações feitas até ao momento identificaram como valores normais: TO <0% e TS >2,5 ms/RR, sendo que estes 2 parâmetros podem ser usados em conjunto ou individualmente. Para a estratificação de risco em diferentes populações, a TFC pode ser dividida em 3 categorias (Bauer, et al, 2008; Bauer, et al., 2010; Zuern, et al, 2011):

Categoria 0 - TO e TS normais;

Categoria 1- TO ou TS anormal

Categoria 3- TO e TS anormais

5.2.2 Mecanismo Fisiológico da Turbulência da Frequência Cardíaca

O mecanismo fisiológico por trás deste fenómeno eletrocardiográfico é complexo e envolve os 2 ramos do sistema nervoso autónomo (Zuern, et al, 2011).

A extrassístole ventricular induz uma breve descida da tensão arterial devido a vários fatores. Por um lado, o enchimento diastólico é incompleto levando a um volume de ejeção baixo e por outro, alguns canais iónicos membranares não estão recuperados depois da EV, levando a potenciais de ação mais curtos. Desta forma, o baixo volume sanguíneo reduz a contratilidade, enquanto que a anormal ativação dos ventrículos leva a uma contração menos sincronizada e consequentemente menos eficaz do ponto de vista hemodinâmico. A súbita diminuição da PA ativa os barorreceptores aórticos e carotídeos, que ao inibir a atividade vagal e estimular o sistema simpático fazem o nódulo sinusal aumentar a frequência cardíaca, diminuindo os intervalos RR (medida pela TO). A EV é normalmente seguida de pausa compensadora. Esta provoca a ativação do sistema simpático, que se traduz num gradual aumento da resistência vascular e consequentemente aumento da TA sistólica. Este aumento da TA ativa os mesmos barorreceptores aórticos e carotídeos, provocando a diminuição da frequência sinusal e aumentando os intervalos RR (medida pela TS) (Watanabe, 2003; Zuern, et al, 2011).

Desta forma, a TFC requer uma ação combinada e intata entre os sistemas vagal e simpático. A alteração de qualquer um destes sistemas pode comprometer a resposta normal da TFC (Zuern, et al, 2011).

5.2.3 Aplicações Clínicas da Turbulência da Frequência Cardíaca

A TFC tem emergido como um dos mais fortes marcadores eletrocardiográficos, que poderá ser muito útil na seleção de doentes de alto risco que possam beneficiar da implantação dum dispositivo CDI como medida profilática. Tem também mostrado bons resultados na orientação farmacológica dos doentes insuficientes cardíacos,

reduzindo a taxa de mortalidade e/ou taxa de hospitalização destes doentes (Bauer, et al., 2010; Zuern, et al, 2011).

Vários estudos têm relacionado uma TFC comprometida com um risco aumentado de mortalidade em pacientes com várias patologias cardíacas (Bauer, et al, 2008; Bauer, et al., 2010; Zuern, et al, 2011).

Em sobreviventes de EAM, verificou-se uma forte e independente associação entre o valor prognóstico da TFC e a ocorrência de eventos adversos que poderão levar á morte. Vários estudos concluíram que a TFC constitui um preditor forte e significativo de mortalidade. Assim, em doentes que tenham sofrido um EAM e que sejam de alto risco, a típica resposta pós-extrassistólica está atenuada ou é mesmo inexistente (Zuern, et al, 2011).

A insuficiência cardíaca é outra patologia que tem sido investigada. É conhecido que estes doentes apresentam diminuição e comprometimento da variabilidade da frequência cardíaca, assim como da sensibilidade baroreflexa. As poucas investigações existentes neste campo demonstraram que a TFC, como marcador da função autonómica cardíaca, pode desempenhar um papel na decisão e orientação da terapêutica clínica, de forma a melhorar a qualidade de vida destes doentes, reduzindo a sua mortalidade e/ou a taxa de hospitalização (Bauer, et al, 2008; Bauer, et al., 2010).

Em Espanha foram avaliados os parâmetros TO e TS em 651 doentes participantes no estudo MUSIC (morte súbita em insuficiência cardíaca), com o objetivo de avaliar o valor prognóstico da TFC como preditora de mortalidade nos doentes com ICC em classe NYHA II-III. A investigação concluiu que a TFC é um forte preditor de mortalidade arritmica nestes doentes (Cygankiewicz, Zareba, Vazquez, Vallverdu, Gonzalez-Juanatey, Valdes, et al.,2008).

O investigador Celik A. et al. avaliou a TFC em doentes sujeitos a hemodiálise e concluiu que em comparação com a população saudável, nos hemodialisados não existe a típica resposta que caracteriza uma TFC normal. (Celik, Melek, Yuksel, Onrat & Avsar, 2011).

Outras patologias têm sido investigadas, tais como a diabetes mellitus ou a SAOS. Os poucos estudos existentes demonstraram que nestes doentes a TFC encontra-se de facto comprometida (Bauer, et al., 2008).

5.3 Despolarização e Repolarização Cardíacas

A atividade elétrica do coração é mediada através de canais iónicos, que são estruturas moleculares complexas dentro das membranas celulares miocárdicas e que regulam o fluxo de iões para dentro e para fora das células cardíacas. O potencial da membrana em repouso situa-se entre os -90 e os -80 mV. Após um estímulo de intensidade suficiente a célula é excitada e os iões de sódio e cálcio começam a fluir rapidamente para dentro da célula, através dos canais permeáveis. Isto aumenta o potencial membranar, alterando a polaridade no interior e exterior da célula – despolarização miocárdica. Após a despolarização ocorre a repolarização celular para que a célula retome a sua polaridade inicial. Nesta fase, ao mesmo tempo que a entrada de cálcio se torna mais lenta pelos canais ainda abertos, ocorre a saída de potássio para o exterior da célula excedendo a entrada dos iões de cálcio. Quando este processo termina, a célula está no estado de repouso até que um novo estímulo ocorra e todo o processo se volte a repetir (Al-Khatib, LaPointe, Kramer, & Califf, 2003; Pueyo, Martinez & Laguna, 2009).

A despolarização ventricular (ativação) é representada pelo complexo QRS. O intervalo QT, compreendido desde o início do complexo QRS até ao final da onda T, representa electrocardiograficamente a sístole elétrica ventricular, estando inscrita também a repolarização ventricular (Al-Khatib, et al., 2003; Rautaharju, Surawicz & Gettes; 2009; Yan, Lankipalli, Burke, Musco & Kowey, 2003).

Já a despolarização auricular é iniciada no nódulo sinusal. A parte inicial da onda P corresponde á despolarização da aurícula direita. A repolarização auricular

geralmente não se manifesta no ECG de 12 derivações, encontrando-se ao nível do intervalo PR (Surawicz & Knilans, 2008).

Se o funcionamento dos canais iónicos estiver comprometido, resultando no excesso ou défice intracelular de cargas iónicas, a repolarização ventricular vai estar alterada. Esta situação está relacionada com eventos arrítmicos, tais como taquiarritmias ventriculares malignas, fibrilhação ventricular e/ou morte súbita cardíaca (Al-Khatib, et al., 2003; Straus, Kors, De Bruin, Van Der Hooft, Hofman, Heeringa, et al., 2006).

5.3.1 Intervalo QT

No ECG de 12 derivações, a medição do intervalo QT, deve ser feita desde o início do complexo QRS até ao final da onda T. Por várias razões não se trata dum procedimento assim tão simples. Por um lado pode ser difícil reconhecer o início do QRS e o término da onda T devido á fusão da onda U quando existente. Nestas situações, deve ser desenhada uma linha tangente na parte mais íngreme da curva descendente da onda T até ao encontro da linha isoeletrica. Por outro lado, pode ser difícil determinar as derivações apropriadas para o efeito devido aos diferentes eixos registados pelas mesmas, provocando algumas diferenças relativamente ao início do complexo QRS. Os estudos mostram que diferenças entre derivações até 50 ms são consideradas normais. Segundo as recomendações da AHA/ACCF/HRS, a medição deve ser efetuada na derivação que mostra o intervalo QT mais longo, geralmente V₂ ou V₃. (Rautaharju, et al., 2009).

A dificuldade em avaliar o intervalo QT está relacionada com a grande variedade de fatores que influenciam este parâmetro: frequência cardíaca, tónus autonómico, distúrbios eletrolíticos, concentrações hormonais, idade avançada, sexo feminino, disfunção ventricular, fração de ejeção ventricular esquerda diminuída, hipertrofia ventricular esquerda, isquémia coronária e determinados medicamentos cardíacos e não cardíacos. Por isso o valor do intervalo QT deveria ser obtido através da

correção para estes fatores, principalmente a frequência cardíaca, uma vez que esta determina uma grande variação no intervalo QT (Al-Khatib, et al., 2003; Sredniawa, Musialik-Lydka, Jarsky, Sliwinska & Kalarus, 2005).

À medida que a frequência cardíaca aumenta, o intervalo QT diminui; pelo contrário, quando a frequência cardíaca diminui, o intervalo QT aumenta. Para além disto, o intervalo QT não se adapta á frequência cardíaca instantaneamente. Existe um tempo de atraso entre as variações da FC e a estabilização do QT. Este fenómeno chama-se de hysteresis QT-R-R. Nos indivíduos saudáveis, o tempo de atraso médio é de 2 minutos, mas na presença de doença cardíaca ou disfunção autonómica ele pode estar aumentado. (Garnett, Zhu, Malik, Fossa, Zhang, Badilini, et al., 2012; Sredniawa, et al., 2005;).

A alteração nos valores normais do intervalo QT, como o prolongamento do mesmo, pode predispor para arritmias ventriculares fatais como a Torsade de Pointes. O inadequado fluxo de saída de iões de potássio ou a excessiva entrada de sódio podem levar a um aumento intracelular de cargas positivas. Esta situação prolonga a repolarização ventricular resultando num intervalo QT aumentado. (Al-Khatib, et al., 2003; Straus, etn al., 2006).

5.3.1.1 Correção do Intervalo QT para a Frequência Cardíaca e Idade

Devido á grande variabilidade do intervalo QT, muitas fórmulas foram construídas para ajustá-lo á frequência cardíaca. A mais conhecida é a *Fórmula de Bazett* ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). Esta fórmula tem sido muito criticada por ter uma forte correlação positiva residual com frequências cardíacas rápidas, sendo muito imprecisa e pouco rigorosa em episódios de taquicardia. Outra fórmula usada é de *Fredericia* ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$), que também não tem reunido consenso. Neste caso, a fórmula conduz a uma correlação negativa residual com a frequência cardíaca. Assim, as duas equações podem levar a valores do QTc errados. Outra forma de calcular o intervalo

QTc é através de equações de regressão linear, como a resultante do estudo de Framingham. Apesar da variedade de fórmulas, nenhuma delas foi avaliada em termos comparativos, com o objetivo de determinar a mais eficaz na identificação de indivíduos em risco de eventos arrítmicos (Al-Khatib, et al., 2003; Rautaharju, et al., 2009).

Apesar das fórmulas acima referidas não serem ajustadas para o género, muitos estudos têm demonstrado que o intervalo QTc é maior nas mulheres jovens e de meia-idade, do que nos homens. A diferença entre géneros surge na adolescência, quando o QTc diminui nos rapazes e nas raparigas não sofre grandes alterações. Os valores aceites como limite para o QTc normal são resultados de estudos populacionais em larga escala: nas mulheres considera-se que o intervalo QTc está aumentado se se encontrar acima dos 460 ms e nos homens acima dos 450 ms (Rautaharju, et al., 2009).

O estudo realizado por Straus et al. pretendeu averiguar se o prolongamento do intervalo QTc seria de facto um fator de risco para a morte súbita cardíaca na população em geral. Concluiu que este parâmetro deve ser encarado como um fator de risco independente para estes eventos (Straus, et al., 2006).

5.3.2 Dispersão Transmural da Repolarização Cardíaca

O miocárdio ventricular não é uniforme. É composto por 3 tipos de células com características eletrofisiológicas e propriedades de repolarização diferentes: epicárdicas, endocárdicas e células M (existentes no miocárdio profundo, entre o epi e o endocárdio). O registo eletrocardiográfico depende dos potenciais de ação transmembranares de cada uma destas células (miócitos auriculares e ventriculares), da propagação do estímulo e das características do volume condutor (Yan, et al., 2003).

Os estudos conduzidos na última década têm destacado e realçado as diferenças regionais entre estas células, não só nas propriedades elétricas, como também na diversidade de respostas aos agentes farmacológicos e estados fisiopatológicos (Antzelevitch, 2000).

As diferenças residem principalmente ao nível da repolarização celular. As células M têm como característica principal a capacidade de prolongar o seu potencial de ação (PA) em resposta á diminuição da frequência cardíaca ou quando expostas a agentes que o prologuem. Este aumento do PA é superior ao das células existentes no epicárdio ou no endocárdio, resultando na chamada dispersão transmural da repolarização (DTR), que parece constituir um substrato arritmico (Antzelevitch, 2000; Antzelevitch, 2010).

5.3.2.1 Dispersão do Intervalo QT

Os diferentes tempos de repolarização entre áreas adjacentes do miocárdio constituem um potencial substrato para taquicardias de reentrada e arritmias ventriculares ao permitir diversas correntes elétricas através de microcircuitos dentro do ventrículo. Os tempos de repolarização miocárdica não uniformes podem resultar da heterogeneidade da duração do potencial de ação, ou do atraso localizado e regional da ativação celular. (Statters, Malik, Ward & Camm, 1994).

Alguns autores defendem que se o intervalo QT, nas derivações individuais, reflete a atividade elétrica regional do miocárdio ventricular, a diferença entre os intervalos QT nas 12 derivações seria um índice da dispersão espacial dos tempos de recuperação ventricular, fornecendo assim uma forma de avaliação da não homogeneidade da repolarização nos ventrículos. Surge assim o conceito de dispersão do intervalo QT – diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo medido em cada uma das 12 derivações (Malik & Batchvarov, 2000; Sá & Perez, 2004; Statters, et al., 1994)

Os vários estudos que se seguiram demonstraram que para além da heterogeneidade regional da repolarização miocárdica, são as diferentes projeções da ansa tridimensional da onda T em cada uma das 12 derivações que são responsáveis pelas diferenças encontradas na duração do intervalo QT de derivação para derivação.

Isto significa que as diferenças encontradas entre os 12 intervalos QT podem ser quantificadas pela morfologia da ansa da onda T, sendo um reflexo da mesma. Por esta razão, quanto mais aberrante for a onda T nas diferentes derivações, mais difícil e duvidoso se torna a localização do final dessa onda e consequentemente maior é a probabilidade de encontrar uma dispersão aumentada. Conclui-se então que a dispersão do intervalo QT é útil e está relacionada com eventos arrítmicos, mas é também uma medida indireta e grosseira que reflete as anormalidades da repolarização ventricular (Malik & Batchvarov, 2000; Sá & Perez, 2004).

Os valores médios da dispersão QT rondam os $10,5\text{ms} \pm 10,0\text{ ms}$ a $71\text{ ms} \pm 7\text{ ms}$. A grande variabilidade de resultados das investigações não permite apresentar um valor limite que diferencie o que é normal do que é patológico. Na população normal, apenas valores grosseiramente aumentados ($> 100\text{ ms}$) podem ser aceites como uma repolarização substancialmente alterada (Sá & Perez, 2004).

Um estudo realizado por Clemente et al. que teve como objetivo avaliar os efeitos da diabetes nos parâmetros da repolarização ventricular, concluiu que em comparação com a população não diabética, a dispersão do intervalo QT é superior (Clemente, Pereira & Ribeiro, 2012).

Elming et al. investigou a valor prognóstico do intervalo QT e da sua dispersão na mortalidade total e cardiovascular na população em geral. Concluiu que estes parâmetros são fatores independentes para o prognóstico da mortalidade cardiovascular e para a morbilidade cardíaca (Elming, Holm, Torp-Pedersen, Kober, Kircshoff, Malik, et al., 1998).

Em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, Tsagalou et al. demonstrou que a dispersão do intervalo QT constitui um preditor de mortalidade (Clemente, et al., 2012).

5.3.2.2 Onda T

As diferenças existentes nos tempos de repolarização e nos gradientes de voltagem resultantes dos 3 tipos de células miocárdicas, principalmente as células M, desempenham um importante papel na inscrição da onda T no eletrocardiograma. A ação combinada entre estas correntes elétricas opostas determina a altura, a largura e as diferentes morfologias desta onda (Antzelevitch, 2001; Antzelevitch, Viskin, Shimizu, Gan-Xin, Kowey, Zhang, Sicouri, et al., 2007).

Numa onda T vertical e positiva, a primeira zona a ser repolarizada é o epicárdio. A sua repolarização completa coincide com o pico da onda T (Tpeak), enquanto que o final dessa mesma onda (Tend) é coincidente com a repolarização das células M (Hlaing, DiMino, Kowey & Yan, 2005; Yan, et al., 2003)

Desta forma, o intervalo que vai desde o pico até ao final da onda T pode representar uma medida da dispersão transmural da repolarização (intervalo Tpeak-Tend), constituindo um marcador do risco arritmico em doentes, principalmente naqueles com síndrome do QT longo (Antzelevitch, et al., 2007; Hlaing, Tet al., 2005; Yan, et al., 2003).

Um aumento significativo da DTR poderá ser arritmogénica porque a repolarização heterogénea e os diferentes períodos refratários ocorrem numa curta distância (largura da parede ventricular), originando um gradiente de repolarização acentuado. Mais do que a magnitude total da dispersão, é este declive que determina o potencial arritmogénico (Antzelevitch, et al., 2007).

Um estudo realizado por Haarmark et al. em 2009, avaliou o intervalo Tpeak-Tend antes e depois da intervenção primária coronária percutânea em doentes com supradesnivelamento do segmento ST-T como consequência de EAM. Concluiu que esse intervalo foi preditor de mortalidade por qualquer causa (Haarmark, Hansen, Vedel-Larsen, Pederson, Graff, Andersen, et al., 2009).

5.3.2.3 Intervalo JTend

Um outro parâmetro que parece ser uma medida mais adequada para medir a repolarização ventricular e a dispersão da duração do potencial de ação é o intervalo JTend. Este intervalo é medido desde o ponto J até ao final da onda T. Na condução elétrica normal, o intervalo QT é maioritariamente determinado pela duração da repolarização, correspondendo ao intervalo JTend. As opiniões sobre o seu valor não são consensuais. Alguns estudos demonstraram que este intervalo é independente da duração do complexo QRS, sendo mais específico que o intervalo QT na representação dos tempos de repolarização. Outros estudos têm resultados discordantes, demonstrando que o intervalo JTend não é independente da duração do QRS e a sua relação varia com o tipo de anormalidade de condução (Crow, Hannan, & Folsom, 2003; Malik, et al., 2000).

O estudo ARIC realizado por Crow et al. concluiu que o intervalo JTend corrigido pode ser um preditor independente e significativo de eventos arrítmicos nos doentes com doença coronária e complexos QRS largos (Crow, et al., 2003).

5.3.2.4 Onda P

A dispersão da onda P, definida como a diferença entre a onda P mais longa e a onda P mais curta em todas as derivações do ECG de 12 derivações tem sido proposta como um marcador útil na identificação do risco de fibrilhação auricular em diversas situações clínicas (Kose, Aytemir, Sade, Can, Ozer, Amasyali, et al., 2003; Senen, Turhan, Erbay, Basar, Yasar, Sahin, et al., 2004).

A estrutura do miocárdio auricular, bem como as suas propriedades anisotrópicas não uniformes, podem causar uma propagação heterogénea e descontínua do impulso sinusal. Os mais recentes estudos eletrofisiológicos demonstraram que nos doentes em FA, os tempos de condução inter e intra auriculares dos impulsos sinusais são mais prolongados. Para além da geometria das fibras auriculares, existem outros

fatores que influenciam a propagação do estímulo sinusal: locais específicos do miocárdio auricular com atrasos de condução, aumento das câmaras cardíacas por sobrecarga e/ou volume e espessura das paredes. Como resultado desta heterogeneidade estrutural e eletrofisiológica do miocárdio auricular, pode ocorrer um bloqueio unidirecional. Este tem um papel fundamental nos fenómenos de reentrada, podendo resultar em fibrilhação (Dilaveris & Gialafos, 2001; Szabo, Kakuk, Fulop, Matyus, Balla, Karapti, et al., 2002).

A dispersão da duração do sinal da onda P medido na superfície corporal através do ECG 12 derivações constitui uma alternativa para estimar as diferenças regionais na ativação e condução auriculares (Dilaveris & Gialafos, 2001).

O aumento da dispersão da onda P tem-se revelado como um marcador electrocardiográfico sensível e específico que diferencia os indivíduos saudáveis daqueles que têm episódios de FA paroxística. Os poucos estudos existentes sobre o tema, como o de Dilaveris et al., concluem que este método é uma recente contribuição no campo da electrocardiologia não invasiva, podendo determinar do risco de FA. Segundo esta mesma investigação, o valor *cutoff* para a identificação de doentes em risco de FA paroxística parece ser de 40 ms (Dilaveris & Gialafos, 2001).

Da mesma forma, a investigação conduzida por Sene et al., que avaliou a dispersão da onda P em doentes com cardiomiopatia dilatada concluiu que nesta patologia o parâmetro em causa é significativamente maior comparando com o grupo de controlo (Senen, et al., 2004).

Relativamente á hemodiálise, Szabó et al avaliou qual o efeito da HD na duração e dispersão da onda P em doentes insuficientes renais crónicos e não diabéticos com IRC. Concluiu que o desequilíbrio iónico e a diálise por si só causam alterações na duração e dispersão da onda P (Szabo, et al., 2002).

5.3.2.5 Complexo QRS

A dispersão do complexo QRS definida como a diferença entre o maior e o menor complexo QRS nas 12 derivações do ECG, parece ser outro parâmetro que poderá ser útil na estratificação do risco arritmico em várias patologias.

Apesar da escassez de estudos, os que existem parecem demonstrar que um aumento da dispersão do complexo QRS é um preditor não invasivo de arritmias (Turrini, Corrado, Basso, Nava, Bauce & Thiene, 2001).

Pietrucha et al. avaliou a duração e a dispersão do QRS como preditor de arritmias ventriculares mantidas e indutíveis com estimulação programada em doentes coronários. Concluiu que este novo parâmetro pode ser útil na estratificação de risco de MSC em doentes que sofreram de EAM, pois é um preditor da indução de arritmias ventriculares complexas durante o estudo eletrofisiológico (Pietrucha, Bobrowska-Juszczuk, Mroczek-Czernecka, Wegrzynowska & Piwowarska, 2005).

Outra investigação conduzida por Tsagalou et al. investigou a morte súbita cardíaca nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva e concluiu que a dispersão do QRS parece ser útil como preditor da mortalidade nestes doentes (Eleftheria, et al., 2002).

Parte II - Contribuição pessoal

I. Conceptualização do Estudo

A eletrocardiografia é um recurso importante no estudo e na detecção da presença de fatores arritmogénicos. As evidências científicas têm revelado a existência de inúmeras técnicas não invasivas com base na eletrocardiografia, que poderão ser úteis na identificação e estratificação de doentes sujeitos a arritmias malignas e morte súbita.

Os doentes renais crónicos, especificamente aqueles que necessitam de hemodiálise, são uma população especialmente susceptível a eventos arrítmicos durante e após a terapia hemodialítica. As rápidas trocas iónicas e químicas características deste tratamento poderão ser a causa não só para as alterações eletrocardiográficas, mas também para as modificações do sistema nervoso autónomo que despoletam arritmias muitas vezes fatais.

Neste trabalho foram usados dois meios complementares de diagnóstico: Holter e ECG de 12 derivações. O primeiro foi usado para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca e da turbulência da frequência cardíaca. No ECG foram medidos os seguintes parâmetros: intervalo QT, intervalo QTc, dispersão do QT, intervalo Tpeak-Tend, intervalo JTend, dispersão do QRS, dispersão da onda P e o Índice Sokolow-Lyon.

A presente investigação teve como objetivo principal avaliar quais os efeitos na eletrofisiologia cardíaca associados à terapia hemodialítica com base na eletrocardiografia e através de várias técnicas não invasivas. Estas vão por um lado, analisar a despolarização e repolarização ventriculares/ auriculares e a sua heterogeneidade nas células miocárdicas, e por outro lado avaliar o funcionamento do sistema nervoso autónomo através da variabilidade da frequência cardíaca e turbulência da frequência cardíaca. Desta forma pretende-se averiguar e aprofundar qual o risco arrítmico associado à terapia hemodialítica

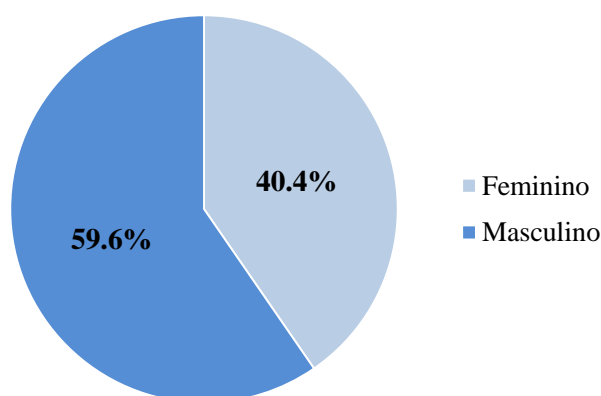
II. Material e Métodos

1. Amostra

Para a realização deste estudo foram usados os seguintes critérios de inclusão: realização de hemodiálise há mais de 6 meses; aceitação de participação na investigação e ritmo sinusal (mesmo com episódios de FA paroxística). Os critérios de exclusão aplicados foram: doentes em hemodiálise há menos de 6 meses; indivíduos em FA crónica, portadores de pacemaker definitivo, indivíduos positivos para algum tipo de doença viral/bacteriana (HIV, hepatites).

Aplicando então estes critérios, dos 62 doentes que realizam hemodiálise na Unidade de Diálise do Hospital Amato Lusitano (HAL) da Unidade Local de Saúde de C. Branco (ULSCB) foi constituída uma amostra de 52 indivíduos, em que 40.4% (n=21) são mulheres e 59.6% (n=31) são homens. A idade média da amostra é de 67.73 ± 16.74 anos, sendo a idade mínima de 26 e a idade máxima de 92 anos.

Figura 4: Distribuição da amostra por género



Destes 52 indivíduos, a avaliação de cada parâmetro dependeu das características eletrocardiográficas individuais.

Através do ECG de 12 derivações foi possível medir e calcular: os intervalos QT, QTc, Tpeak-Tend, JTend, dispersão de QT, dispersão do QRS, dispersão da onda P e o Índice de Sokolow-Lyon (I. SL). Nos doentes com bloqueio completo de ramo do Feixe de His, ou naqueles que não tinham uma onda T visível em mais de 3 derivações, as medições atrás referidas não foram efetuadas. Assim, para a análise destes parâmetros existem 48 doentes.

Com o objetivo de avaliar a VFC através dos seus constituintes: SDNN, SDANN, SDNN Índice, rMSSD, VLF, LF, HF, LF/HF e TP, foi realizado o Holter durante toda a sessão de hemodiálise. Após a leitura dos exames ficaram excluídos todos os indivíduos que apresentavam uma carga arritmica superior a 5%. Sendo assim, a VFC é avaliada em 40 doentes.

O Holter também foi usado para calcular a TFC (TO e TS). Uma vez que é necessária a presença de pelo menos 5 extrassístoles ventriculares isoladas, que não façam parte de episódios de bigeminismo ou trigeminismo, este parâmetro foi calculado em 28 doentes.

2. Procedimento

O primeiro passo na realização da investigação foi o pedido de autorização formal ao Conselho de Administração do HAL da ULSCB. O pedido foi remetido á Unidade de Diálise e ao Laboratório de Cardiologia, no sentido de disponibilizar um eletrocardiógrafo, o sistema de Holter e consumíveis inerentes. Após a análise cuidadosa dos objetivos delineados e da sua abordagem metodológica, a investigação foi aceite. Previamente á recolha da amostra foi feita uma explicação clara e minuciosa a todos os indivíduos com IRCT que realizam hemodiálise nesta instituição hospitalar, de forma a obter autorização dos mesmos. Através da sua assinatura num consentimento informado declararam a sua aceitação em fazer parte do estudo (anexo 1).

Os gravadores de Holter usados foram os gravadores DMS 300-3A. Foi ligado ao doente até 30 minutos antes da hemodiálise e desligado até 30 minutos após o final do tratamento, usando-se 7 elétrodos que possibilitam o registo de 3 canais:

Derivação V_5 – Obtida a partir da colocação do elétrico positivo no 5º espaço intercostal esquerdo ao nível da linha axilar anterior e o elétrico negativo em cima da clavícula direita junto ao esterno;

Derivação V_1 – Obtida a partir da colocação do elétrico positivo no 4º espaço intercostal junto ao bordo esternal direito e o negativo em cima da clavícula esquerda junto ao esterno;

Derivação aVF – Obtida colocando o elétrico positivo na sétima costela do lado esquerdo na linha axilar anterior e o elétrico negativo por cima do esterno;

Eléctrodo Neutro – Colocado na costela do lado direito na linha axilar anterior.

Posteriormente o exame foi analisado no programa Cardio Scan Premier II – DM Software onde se identificou o ritmo. Para os doentes em ritmo sinusal e/ou com episódios de FA paroxística, foram calculadas as frequências cardíacas (máxima, média e mínima), o número de extrassístoles supraventriculares (ESV) e de extrassístoles ventriculares (EV) e se ocorreram isoladas ou em taquicardia. As EV foram também caracterizadas quanto á forma.

A VFC reflete a influência do SNA a nível do nóculo sinusal, expressando a quantidade total de oscilações da frequência cardíaca instantânea e dos intervalos entre os complexos QRS provenientes da despolarização sinusal (Acharya, et al., 2006; Sztajzel, 2004; Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996). O *software* de Holter usado na investigação já disponibiliza uma análise automática dos parâmetros utilizados para a avaliação da VFC: SDNN, SDANN, SDNN Índice, rMSSD, VLF, LF, HF, LF/HF e TP. Os doentes com uma carga arritmica superior a 5% no registo não constaram desta análise. Os valores normais para os métodos de avaliação da VFC aqui descritos (no domínio do tempo e no domínio da frequência) não foram ainda estabelecidos, uma vez que não existem investigações em grande escala e englobando uma amostra suficientemente grande para poder tirar conclusões sobre eles (Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, 1996).

A TFC (TO e TS) descreve as curtas variações fisiológicas no ciclo sinusal, batimento-a-batimento, após um complexo ventricular prematuro (Bauer, et al., 2008;

Bauer, et al., 2010). No seu cálculo apenas foram usados os Holter's que no registo continham mais de 5 EV isoladas e que não existiam em episódios de bi ou trigeminismo.

A TO foi calculada através da seguinte fórmula:

$$TO = \frac{(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})}{(RR_{-2} + RR_{-1})} \times 100 [\%]$$

Foram medidos em milissegundos, os 2 intervalos RR imediatamente após a EV ($RR_1 + RR_2$) e os 2 intervalos imediatamente antes da EV ($RR_{-2} + RR_{-1}$). Este procedimento foi feito sempre que possível para 3 EV, obtendo-se 3 valores de TO.

No cálculo da TS foram medidos os intervalos RR dos 15 ciclos sinusais após a EV, em cada conjunto de 5 ciclos consecutivos (RR_1 - RR_5 ; RR_2 - RR_6 ; RR_3 - RR_7 e assim consecutivamente até ao último conjunto RR_{11} - RR_{15}) (90). Esses valores foram introduzidos num ficheiro Excel (anexo 2) de forma a obter gráficos de regressão e a respetiva reta de regressão segundo a equação $Y = mx + b$, onde m é o declive da mesma e o valor de TS. Os resultados das investigações feitas até ao momento identificaram como valores normais: $TO < 0\%$ e $TS > 2,5$ ms/RR, sendo que estes 2 parâmetros podem ser usados em conjunto ou individualmente (Bauer, et al., 2008; Bauer, et al., 2010; Zuern, et al., 2011).

Os ECG foram realizados num eletrocardiógrafo Schiller AT-4 a cada um dos doentes até 30 minutos antes do tratamento e até 30 minutos após o final do mesmo. Posteriormente, foi medido o intervalo QT e calculado o intervalo QTc nos 2 eletrocardiogramas. O primeiro representa eletrocardiograficamente a sístole elétrica ventricular, que vai desde o início do complexo QRS até ao final da onda T (Al-Khatib, et al., 2003; Rautaharju, et al., 2009; Yan, et al., 2003). Com este valor e através da *Fórmula de Bazett* ($QTc = QT/\sqrt{RR}$), foi possível obter o intervalo QT ajustado para a frequência cardíaca. Os valores aceites como limite para o QTc normal são resultados de estudos populacionais em larga escala: nas mulheres considera-se que o intervalo QTc está aumentado se se encontrar acima dos 460 ms e nos homens acima dos 450 ms

(Rautaharju, et al., 2009). A dispersão do intervalo QT, reflexo da dispersão espacial dos tempos de recuperação ventricular, foi obtida pela diferença entre o QT maior e o QT menor nas 12 derivações (Rautaharju, et al., 2009; Sá, et al., 2004). Os valores médios deste parâmetro rondam os $10,5\text{ms} \pm 10,0\text{ ms}$ a $71\text{ ms} \pm 7\text{ ms}$. A grande variabilidade de resultados das investigações não permite apresentar um valor limite que diferencie o que é normal do que é patológico. Na população normal, apenas valores grosseiramente aumentados ($>100\text{ ms}$) podem ser aceites como uma repolarização substancialmente alterada (Sá, et al., 2004).

O intervalo JTend é medido desde o ponto J até ao final da onda T, enquanto que o intervalo Tpeak-Tend é obtido a partir da diferença entre o intervalo que vai desde o início do QRS até ao final da onda T e o intervalo que vai desde o início do QRS até ao pico da onda T, sendo o pico da onda T o ponto mais elevado da mesma.

Os valores usados na investigação foram os valores mais elevados resultantes dos cálculos efetuados.

Em todas estas medições é extremamente importante distinguir o final da onda T. Este, definido como o ponto de retorno à linha de base observada no ECG, foi obtido através do ponto de intersecção da linha tangente da porção terminal da onda T com a linha isoeletrica. Na presença de ondas U, o final da onda T foi considerado o ponto mais baixo entre a onda T e a onda U. Estas medições foram efetuadas em todas as derivações onde o final da onda T fosse definido com clareza. Quando isso não fosse possível, a derivação era descartada. Se existissem mais de 3 derivações excluídas, o ECG era também excluído.

A dispersão do complexo QRS e a dispersão da onda P foram obtidas pela diferença entre o maior e o menor complexo QRS e pela diferença entre a maior e a menor onda P nas 12 derivações. Se os complexos QRS ou as ondas P não se encontravam definidos, a derivação em causa era descartada. Quando isso acontecia com mais de 3 derivações o ECG era excluído desta análise.

O Índice de Sokolow-Lyon foi calculado pelo somatório da onda S em V₁ com a maior amplitude da onda R em V₅ ou V₆. Está considerado aumentado se for superior a 35mm em indivíduos com idade superior a 35 anos.

Outras informações importantes para a investigação foram registadas num formulário criado para o efeito (anexo 3). Nele constam:

- Dados relativos á sessão hemodialítica, tais como: há quanto tempo faz diálise, número de sessões, banho aplicado e pesos de cada indivíduo (peso inicial, peso final e peso seco). O IMC foi calculado com base na fórmula: $IMC = \text{peso seco (Kg)} / [(\text{altura} \times \text{altura})] \text{ (m)}$;

- Episódios de hipotensão durante a sessão, assim como as pressões arteriais no início e no final da diálise. Destes valores foi calculada a pressão arterial média ($PAM = [2 \times \text{Pressão arterial diastólica} + PAS] / 3$);

- Antecedentes cardiovasculares (AVC, EAM e vasculopatia periférica) e os fatores de risco (DM, HTA e Dislipidémias);

- Existência ou não de HVE, dilatação ventricular esquerda, função ventricular esquerda normal ou diminuída e medicação feita pelo doente dividida em anti-hipertensores, anti-arrítmicos e anti-dislipidémicos.

- Últimas análises laboratoriais do doente. Os valores de referência utilizados são os mesmos usados para a população em geral conforme descritos na tabela seguinte.

Tabela 8: Valores de referência das análises laboratoriais

Valores de referência	
Cálcio (mg/dl)	8.40-10.20
Paratormona (pg/mL)	14.0-72.0
Fósforo (mg/dL)	2.50-4.50
Potássio mmol/L	3.5-5.1
Hemoglobina (g/dL)	11.5-16.0
Ferritina (ng/mL)	14.00-233.00
Albumina (g/dL)	3.5-5.0
PCR (mg/dL)	<10.0

3. Tratamento Estatístico

Os dados relativos aos indivíduos da amostra foram informatizados e processados no programa IBM SPSS® Statistics para Windows, Versão 19. Na caracterização geral da amostra recorreu-se em primeiro lugar á estatística descritiva simples com respetiva distribuição das variáveis. Esta foi testada quanto á homogeneidade das variâncias pelo Teste de Levéne. Para testar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas, recorreu-se ao teste de Shapiro-Wilks.

Para a comparação de médias entre variáveis independentes foi usado o teste T-Student e a avaliação de independência entre variáveis qualitativas foi feita através do teste de qui-quadrado.

O teste T-Student para amostras emparelhadas foi utilizado para verificar a correlação entre os momentos pré-HD e pós-HD. A análise estatística dos dados referentes ao Índice de Sokolow-Lyon e ao peso, baseou-se no procedimento *General Linear Model* Anova para medidas repetidas. A curva ROC foi realizada para análise da sensibilidade especificidade da variável Índice de Sokolow-Lyon.

Foi considerada uma significância de 5% para um intervalo de confiança de 95%.

III. Resultados

1. Descrição da amostra

Após a recolha da amostra procedeu-se ao tratamento estatístico dos dados.

De forma a fazer uma caracterização antropométrica da amostra construiu-se a seguinte tabela onde constam os valores mínimos, máximos e a média (\pm desvio padrão) para as seguintes variáveis: idade, altura, índice de massa corporal (IMC) e peso seco. Este é o peso usado no cálculo do IMC, uma vez que traduz o peso pós dialítico no qual a totalidade ou a maior parte de excesso de líquido corporal terá sido removida.

A tabela seguinte analisa estes parâmetros mais pormenorizadamente entre os géneros masculino e feminino.

Tabela 9: Caraterização antropométrica da amostra

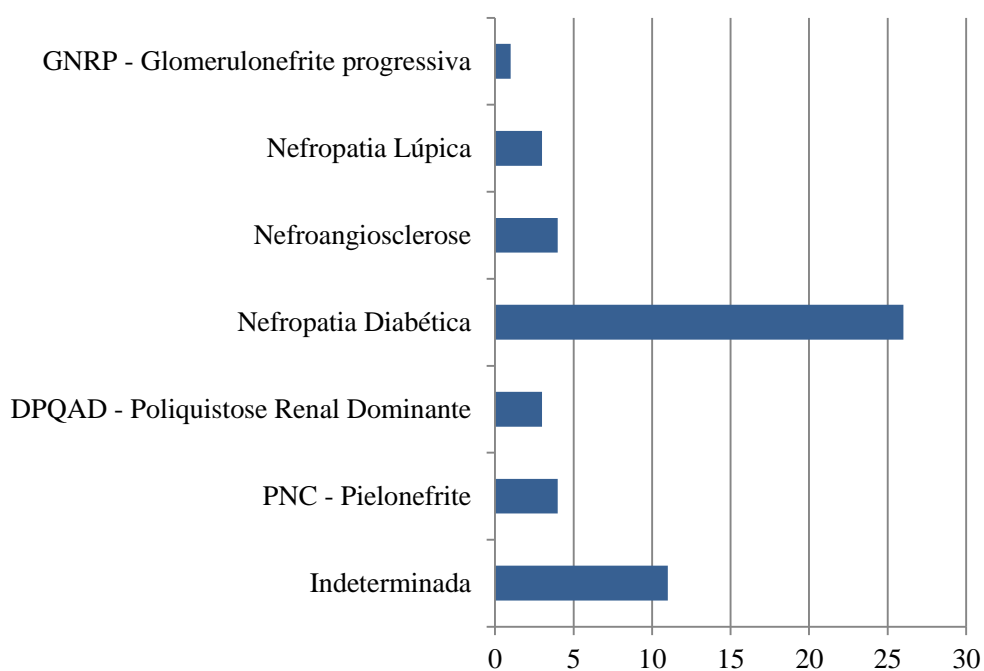
	Total n = 52	Feminino n = 21	Masculino n = 31	p
Idade (anos)	67.7 \pm 16.7	71.8 \pm 15.99	64.9 \pm 16.91	0.14
Altura (cm)	162.3 \pm 8.56	157.1 \pm 6.92	165.9 \pm 7.78	0.00
IMC	23.6 \pm 4.15	23.8 \pm 4.31	23.5 \pm 4.10	0.83
Peso Seco (kg)	61.8 \pm 14.8	59.1 \pm 12.74	65.1 \pm 11.79	0.08

Verifica-se que a idade média da amostra é de 67.73 \pm 16.749 anos, sendo a idade mínima de 26 anos e a idade máxima de 92 anos. A altura tem o valor médio de 162.3 \pm 8.56 cm, existindo diferenças estatísticas significativas entre as mulheres e os

homens. Estes têm uma altura média superior 8,8 cm. Pelo contrário, em relação às variáveis IMC e peso seco, as diferenças não são significativas.

De forma a caraterizar a etiologia da DRC na amostra desta investigação, o quadro abaixo mostra como a origem da doença se distribui.

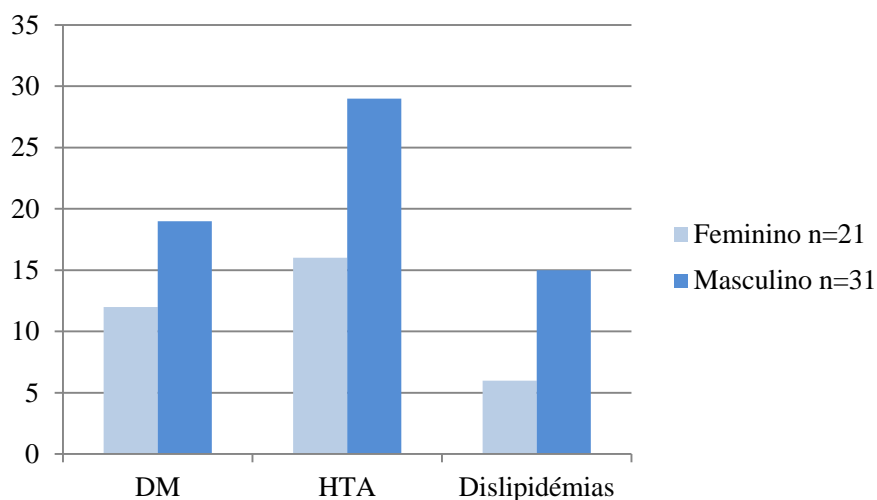
Figura 5: Distribuição da amostra por etiologia da insuficiência renal crónica terminal



A observação do gráfico mostra que a principal causa subjacente à IRC é a nefropatia diabética presente em 50% da amostra (n=26). O desconhecimento sobre a origem da DRC está presente em 21.2% (n=11). Tanto a PNC como a Nefroangiosclerose são a causa da IRCT em 7.7% (n=4), seguindo-se a Nefropatia Lúpica e a DPQAD, com uma percentagem de 5.8% (n=3). A GNRP existe em apenas 1 indivíduo.

O próximo gráfico mostra como a amostra se distribui relativamente aos fatores de risco existentes.

Figura 6: Distribuição da amostra por fatores de risco

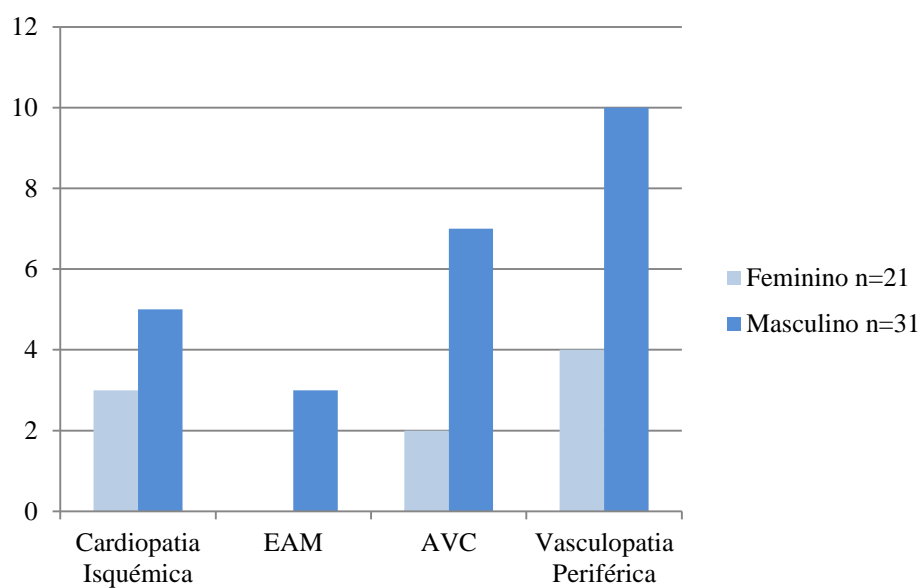


DM, Diabetes Mellitus: $p=0.76$; HTA, Hipertensão Arterial: $p=0.07$; Dislipidémias: $p=0.15$

Relativamente aos fatores de risco presentes nesta amostra, podemos concluir que a HTA está presente em 86.5% ($n=45$), seguindo-se a DM com 59.6% ($n=31$) e por fim as dislipidémias com 40.4% ($n=21$). Verifica-se também que apesar de não existir significância estatística, estes fatores de risco são mais prevalentes nos homens comparativamente às mulheres.

Relativamente aos antecedentes cardiovasculares, o gráfico seguinte demonstra a sua distribuição.

Figura 7: Distribuição da amostra por antecedentes cardiovasculares

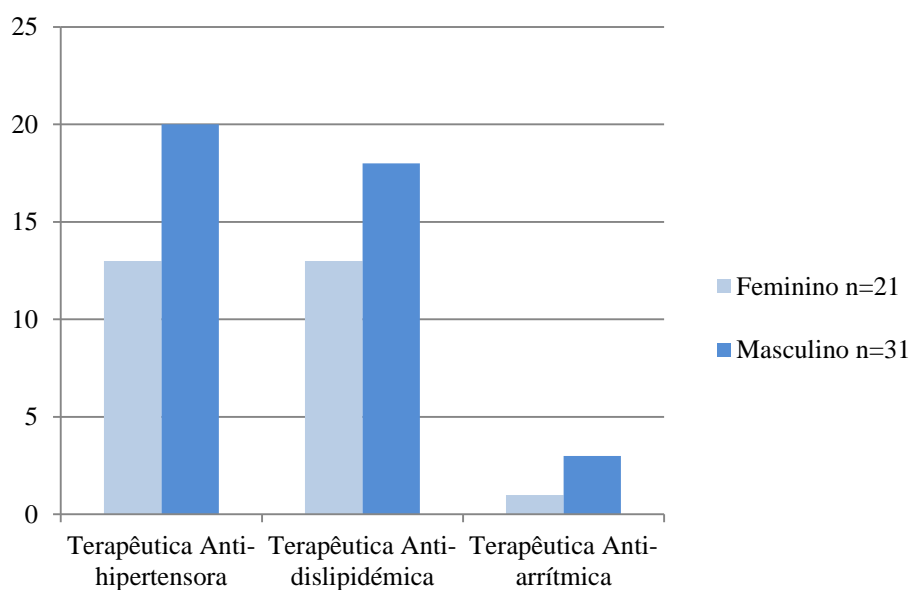


Cardiopatia isquémica: $p=0.85$; EAM, Enfarte Agudo do Miocárdio: $p=0.14$; AVC, Acidente Vascular Cerebral: $p=0.22$; Vasculopatia periférica: $p=0.29$

Pela análise do gráfico verifica-se que a vasculopatia periférica existe em 26.9% da amostra total ($n=14$). O AVC já ocorreu em 17.3% ($n=9$) dos indivíduos e 15.4% ($n=8$) apresentam cardiopatia isquémica, sendo que o EAM já ocorreu em 5.8% ($n=3$) da amostra. Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas entre os sexos feminino e masculino, todos estes antecedentes são mais prevalentes nos homens.

O próximo gráfico demonstra a distribuição da amostra em relação ao tipo de terapêutica realizada.

Figura 8: Distribuição da amostra por terapêutica



Terapêutica anti-hipertensora: $p=0.84$; Terapêutica anti-dislipidêmica: $p=0.72$; Terapêutica anti-arrítmica: $p=0.51$

Verifica-se que 63.5% ($n=33$) da amostra faz medicamentos anti-hipertensores, 59.6% ($n=31$) faz anti-dislipidêmicos e apenas 7.7% ($n=4$) toma anti-arrítmicos. Apesar de não existirem diferenças estatísticas significativas, são os homens quem faz com maior frequência qualquer tipo de terapêutica descrita.

Os valores das últimas análises laboratoriais realizados pelos doentes que constituem a amostra, encontram-se registados na tabela seguinte.

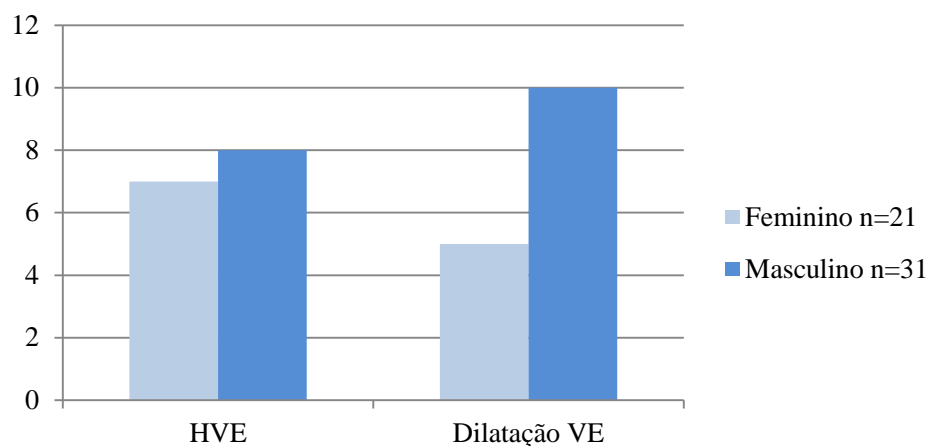
Tabela 9: Distribuição da amostra por valores analíticos laboratoriais.

	Total	Feminino n=21	Masculino n=31	p
Cálcio (mg/dl)	8.54 ± 1.33	8.80 ± 0.53	8.36. ± 1.66	0.25
Paratormona (pg/mL)	366.71 ± 176.47	342.24 ± 155.37	381.71 ± 189.13	0.44
Fósforo (mg/dL)	7.55 ± 18.82	11.41 ± 30.05	5.06 ± 1.48	0.35
Potássio (mmol/L)	4.81 ± 0.81	4.57 ± 0.86	4.97 ± 0.75	0.08
Hemoglobina (g/dL)	11.03 ± 1.68	10.72 ± 1.41	11.25 ± 1.83	0.27
Ferritina (ng/mL)	439.58 ± 255.68	381.88 ± 231.87	473.08 ± 266.41	0.23
Albumina (g/dL)	3.81 ± 0.42	3.64 ± 0.34	3.91 ± 0.43	0.03
Proteína C Reativa (mg/dL)	11.72 ± 28.58	9.23 ± 7.13	13.17 ± 35.67	0.64

Os valores do Cálcio, do Potássio e da Hemoglobina encontram-se dentro da normalidade. Pelo contrário, os valores do Fósforo, da Ferritina, da PCR e principalmente da Paratormona encontram-se aumentados. Todas as variáveis analisadas não apresentam significância estatística á exceção da albumina que é ligeiramente superior nos homens comparando com as mulheres.

Os próximos gráficos demonstram qual a distribuição da amostra estudada quanto ás alterações ecocardiográficas do ventriculo esquerdo.

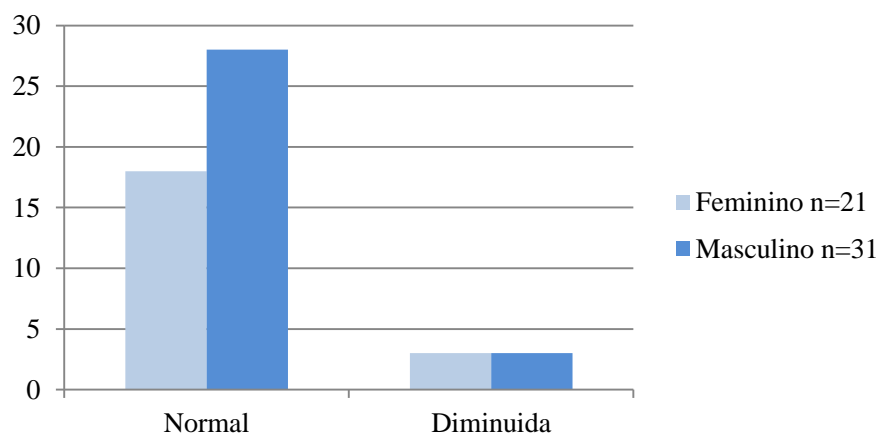
Figura 9: Distribuição da amostra por alteração ecocardiográfica do VE



HVE, hipertrofia ventricular esquerda: $p=0.55$; Dilatação VE, dilatação ventrículo esquerdo:
 $p=0.50$

Pela observação do gráfico podemos constatar que a HVE e a dilatação VE têm igual distribuição entre a amostra, com 28.8% ($n=15$) cada. Apesar de serem os homens quem apresentam estas patologias com maior frequência, não existem diferenças estatísticas significativas entre os homens e as mulheres

Figura 10: Distribuição da amostra por função ventricular esquerda



Ainda referente aos parâmetros ecocardiográficos, o gráfico anterior mostra que 88.5% (n=43) da amostra total tem a função ventricular esquerda preservada. Os restantes 11.5% (n=6) são divididos entre os homens e as mulheres em igual número, não existindo diferenças estatísticas significativas (p=0,61).

A TA registada antes da sessão hemodialítica encontra-se descrita na tabela seguinte.

Tabela 11: Distribuição da amostra por valores médios de TA

	Total	Feminino n=21	Masculino n=31	p
TA Sistólica (mmHg)	130.75 ± 25.81	117.42 ± 17.09	139.77 ± 27.01	0.02
TA Diastólica (mmHg)	67.19 ± 15.75	60.09 ± 8.80	72 ± 17.64	0.00
TA média (mmHg)	88.34 ± 17.04	79.16 ± 9.95	94.55 ± 18.13	0.00

TA, tensão arterial

O valor médio da TA sistólica da amostra total é 130.75 ± 25.81 mmHg, enquanto que a TA diastólica média é 67.19 ± 15.75 mmHg. Verifica-se que a TA sistólica, a TA diastólica e a TA média são superiores no sexo masculino, com diferenças estatisticamente significativas. De facto, a TA sistólica média é superior nos homens cerca de 22.35 mmHg, enquanto que a TA diastólica é superior 11.90 mmHg.

Os valores das medidas efetuadas no ECG previamente á sessão hemodialítica encontram-se descritos na seguinte tabela.

Tabela 12: Distribuição da amostra por valores eletrocardiográficos

	Total	Feminino n=21	Masculino n=31	p
Intervalo QT (ms)	422.5 ± 41.99	423.0 ± 44.14	422.1 ± 41.21	0.94
Intervalo QTc (ms)	458.9 ± 37.67	471.6 ± 44.59	449.9 ± 29.47	0.06
Dispersão QT (ms)	69.5 ± 58.19	89.0 ± 83.97	55.7 ± 21.33	0.05
Intervalo Tpeak-end (ms)	107.0 ± 24.57	108.0 ± 31.38	106.4 ± 18.89	0.83
Intervalo JTend (ms)	322.9 ± 74.80	336.0 ± 40.83	313.5 ± 91.37	0.31
Índice Sokolow-Lyon (mm)	22.6 ± 11.27	20.1 ± 9.11	24.3 ± 12.41	0.19
Dispersão P (ms)	56.0 ± 18.39	53.3 ± 16.80	57.7 ± 19.48	0.43
Dispersão QRS (ms)	43.8 ± 18.00	46.0 ± 20.62	42.2 ± 16.01	0.48

Podemos observar que os intervalos eletrocardiográficos não são estatisticamente diferentes entre os géneros masculino e feminino, com exceção da dispersão do intervalo QT. Este é superior nas mulheres existindo uma diferença média de 33.28 ms. Apesar da não existência de significância estatística entre os valores de QT, QTc, intervalo Tpeakend e JTend, todos são superiores nas mulheres da amostra em estudo.

Relativamente aos dados da sessão de hemodiálise, a tabela seguinte descreve o número de sessões semanais, há quanto tempo os pacientes fazem este tratamento, assim como a duração do mesmo e qual a dose calculada – parâmetro que demonstra a eficácia da hemodiálise.

Tabela 13: Distribuição da amostra por características da terapia hemodialítica

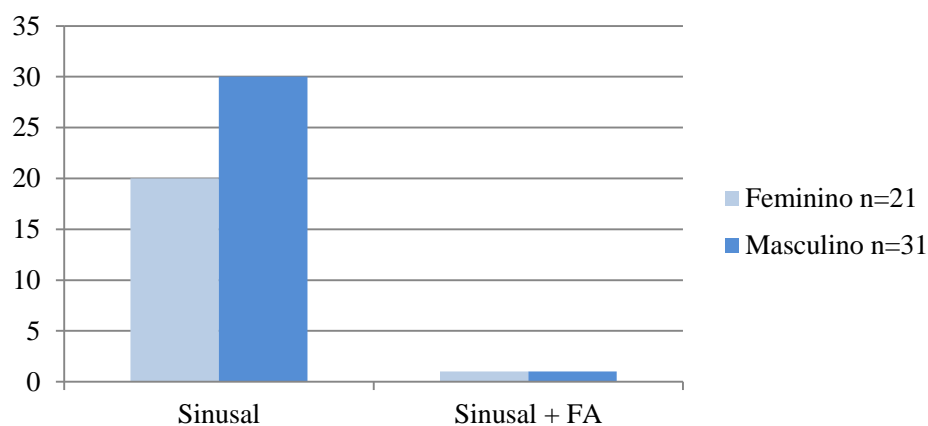
	Total n=52	Feminino n= 21	Masculino n=31	p
Tempo de hemodiálise (meses)	54.79 ± 40.88	62.24 ± 45.059	49.74 ± 37.71	0.28
Nº Sessões Semanais	3.05 ± 0.23	3.05 ± 0.218	3.06 ± 0.25	0.80
Duração sessão de hemodiálise (min)	246.34 ± 20.43	239.29 ± 17.41	251.13 ± 21.20	0.03
Dose da diálise (Kt/v)	1.56 ± 0.24	1.725 ± 0.278	1.47 ± 0.16	0.00

A amostra em estudo realiza terapia hemodialítica entre 3 a 4 vezes semanais (quando existem sessões suplementares), há cerca de 54.7 ± 40.88 meses. Até á data da recolha da amostra, o tempo mínimo de realização de hemodiálise varia entre 6 a 154 meses. A média da duração da terapia é de 246.3 ± 20.43 min, variando entre os 180 e os 300 minutos. Por último, a dose de diálise tem o valor mínimo de 1,2 Kt/v, máximo de 2,4 Kt/v e médio de 1,5 Kt/v.

Os grupos masculino e feminino são estatisticamente iguais para o número semanal de sessões e para o tempo de realização das mesmas. Já para a duração de cada tratamento e para a dose da diálise, as diferenças estatísticas existentes são significativas. A sessão hemodialítica dos homens é 11.84 min mais prolongada que nas mulheres, no entanto a sua eficácia é menor 0.25 Kt/v.

Por último, em relação às arritmias registadas no Holter, os gráficos seguintes mostram qual a prevalência da amostra em estudo.

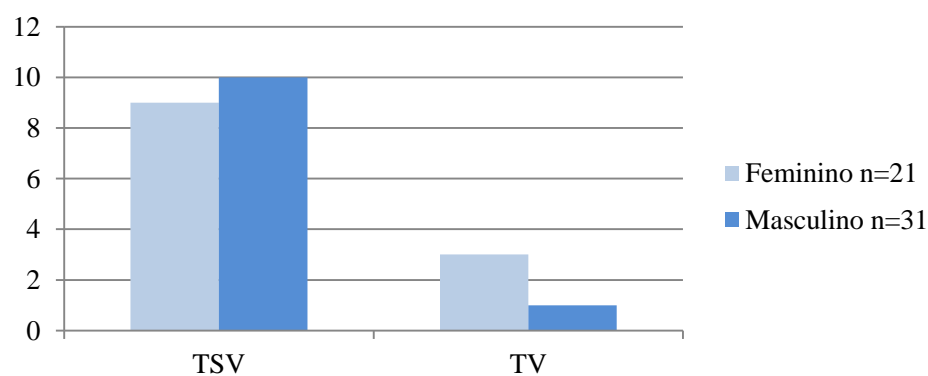
Figura 11: Distribuição da amostra por ritmo registado no Holter



FA, fibrilhação auricular

Observamos que 96.2% (n=50) apresentaram Ritmo Sinusal e apenas 2 indivíduos – um do sexo masculino e outro do sexo feminino apresentaram ritmo sinusal com fibrilhação auricular paroxística.

Figura 12: Distribuição da amostra por disritmia ventricular e supraventricular.



TSV, taquicardia supraventricular: p=0.76; TV, taquicardia ventricular: p=0.15

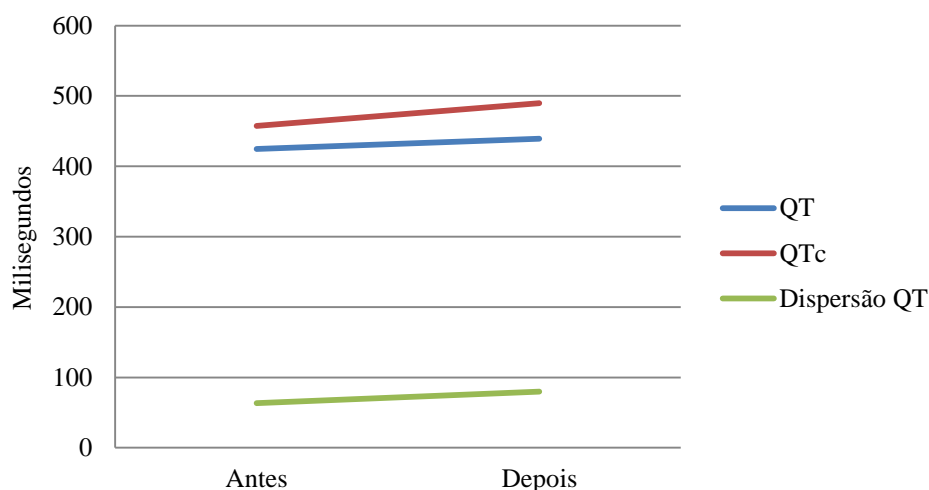
Quanto ao registo de taquicardias supraventriculares, elas ocorreram em 40.4% da amostra total (n=19), sendo ligeiramente mais prevalentes nos homens (21.3%) do que nas mulheres (19.1%) e não existindo diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Relativamente á taquicardia ventricular, apenas 11.1% (n=4), registaram esta forma de arritmia. Apesar das diferenças estatísticas serem nulas, foram mais prevalentes nas mulheres (n=3) do que nos homens (n=1).

2. Estudo do intervalo QT

2.1 Evolução durante a sessão de hemodiálise

Figura 13: Intervalo QT antes e depois da Hemodiálise



Intervalo QT: $p=0.04$; Intervalo QTc: $p=0.00$; Dispersão QT: $p=0.02$

Na presente amostra, o intervalo QT, o intervalo QTc e a dispersão do intervalo QT sofrem um aumento estatisticamente significativo.

O intervalo QT médio antes da hemodiálise é de 424.44 ± 42.61 ms. Após este tratamento aumenta para 439.11 ± 45.91 ms, sendo a diferença média de 14.66 ± 32.58 ms.

Antes da terapia hemodialítica o valor do intervalo QTc médio é de 457.44 ± 38.29 ms aumentando para 489.53 ± 50.85 ms depois de terminada a sessão, correspondendo a uma diferença média de 32.08 ± 50.22 ms.

No que diz respeito á dispersão do intervalo QT, a hemodiálise provoca um aumento no mesmo de 8 ± 67.47 ms, ou seja, do valor médio de 63.5 ± 32.55 ms passa para 79.55 ± 44.41 ms.

2.2 Intervalo QT e Antecedentes Cardiovasculares

Tabela 10: Estudo do intervalo QT e antecedentes cardiovasculares

		Antecedentes Cardiovasculares		p
		Sim n=23	Não n=29	
QT	Pré HD (ms)	436.19 ± 40.80	411.85 ± 40.48	0.04
	Pós HD (ms)	452 ± 46.52	428.8 ± 43.61	0.09
	Diferença (ms)	28.95 ± 61.07	34.6 ± 40.71	0.76
QTc	Pré HD	468.95 ± 37.03	451.22 ± 36.98	0.10
	Pós HD (ms)	497.6 ± 54.33	483.08 ± 48.02	0.43
	Diferença (ms)	28.95 ± 61.07	34.6 ± 40.71	0,71
Dispersão QT	Pré HD (ms)	65.714 ± 27.67	59.25 ± 35.29	0,49
	Pós HD (ms)	84 ± 48.81	76 ± 41.23	0,55
	Diferença (ms)	17 ± 49.95	15.2 ± 42.53	0,89

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Uma vez que quase metade da amostra possui algum tipo de antecedente cardiovascular, o intervalo QT foi avaliado na perspectiva de investigar qualquer relação com esta variável. Assim, a análise da tabela mostra-nos que o intervalo QT medido previamente à hemodiálise exibe uma relação estatisticamente significativa com a presença de historial de doença cardiovascular. Quando esta existe, o intervalo QT é superior com uma diferença média de 24 ± 11.81 ms. Para os restantes parâmetros (QTc, dispersão QT e respetivas diferenças pré e pós terapia hemodialítica), o aumento existente no valor médio já não é significativo, apesar de ser evidente que todos os valores são superiores na presença de antecedentes cardiovasculares.

2.3 Intervalo QT e Fatores de Risco Cardiovasculares

Tabela 11: Estudo do intervalo QT e fatores de risco CV

		Fatores Risco		p
		Sim n=48	Não n=4	
QT	Pré HD (ms)	424.88 ± 41.81	386.66 ± 30.55	0.12
	Pós HD (ms)	440.47 ± 44.71	420 ± 69.28	0.46
	Diferença (ms)	13.33 ± 32.05	33.33 ± 41.63	0.87
QTc	Pré HD	461.86 ± 37.07	415.66 ± 10.40	0.03
	Pós HD (ms)	492.19 ± 51.63	452.33 ± 4.72	0.19
	Diferença (ms)	31.76 ± 51.93	36.66 ± 13.31	0.87
Dispersão QT	Pré HD (ms)	62.66 ± 32.64	53.33 ± 23.09	0.63
	Pós HD (ms)	80 ± 45.04	73.33 ± 41.635	0.80
	Diferença (ms)	15.71 ± 45.16	20 ± 60	0.87

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

A tabela anterior foi construída com o objetivo de investigar possíveis alterações nos intervalos QT, QTc e dispersão QT com os fatores de risco estudados. Pela sua observação, verificamos que apenas o intervalo QTc medido antes da terapia hemodialítica demonstra uma relação estatística com os fatores de risco cardiovasculares. Na presença destes, o intervalo QTc é 46.20 ms mais prolongado do que na ausência dos mesmos. Apesar desta significância estatística isolada, todos os valores relativos ao intervalo QT são superiores na presença destes fatores de risco.

2.4 Intervalo QT e Arritmias

Tabela 12: Estudo intervalo QT e arritmias

		Arritmias		p
		Sim n=19	Não n=33	
QT	Pré HD (ms)	434.11 ± 42.28	416.12 ± 41.12	0.15
	Pós HD (ms)	450 ± 47.88	433.10 ± 44.48	0.24
	Diferença (ms)	12.5 ± 29.09	15.86 ± 34.79	0.74
QTc	Pré HD	463.47 ± 42.66	456.51 ± 35.14	0.54
	Pós HD (ms)	502.5 ± 60.39	482.37 ± 44.28	0.20
	Diferença (ms)	39.75 ± 66.09	27.86 ± 39.65	0.45
Dispersão QT	Pré HD (ms)	63.52 ± 31.80	61.29 ± 32.63	0.82
	Pós HD (ms)	83.75 ± 47.45	77.24 ± 43.33	0.64
	Diferença (ms)	18.75 ± 47.02	14.48 ± 45.32	0.76

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Com o objetivo de estudar as alterações do intervalo QT como substrato arritmico, procedeu-se ao estudo da sua relação com a presença de arritmias registadas no Holter. A análise da tabela demonstra que essa relação estatística não existe. Apesar da ausência da mesma, pode verificar-se que todos os intervalos estudados têm uma duração média superior nos doentes que sofreram algum tipo de disritmia cardíaca.

2.5 Intervalo QT e Hipertrofia Ventricular Esquerda

Tabela 13: Estudo do intervalo QT e hipertrofia ventricular esquerda

Hipertrofia Ventricular Esquerda

		Sim n=15	Não n=37	p
QT	Pré HD (ms)	405.71 ± 22.77	429.41 ± 46.24	0.02
	Pós HD (ms)	418.33 ± 26.22	446.66 ± 49.41	0.01
	Diferença (ms)	11.66 ± 19.92	15.75 ± 36.31	0.71
QTc	Pré HD (ms)	451.85 ± 37.86	461.91 ± 37.76	0.40
	Pós HD (ms)	496.33 ± 65.08	487.06 ± 45.56	0.59
	Diferença (ms)	50.08 ± 67.84	25.54 ± 41.48	0.14
Dispersão QT	Pré HD (ms)	51.42 ± 20.32	77.05 ± 66.81	0.16
	Pós (ms)	60 ± 22.56	86.66 ± 48.39	0.01
	Diferença (ms)	6.66 ± 31.13	8.48 ± 48.39	0.93

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Relativamente ao intervalo QT e sua relação com a presença/ ausência de HVE, verifica-se que na ausência desta alteração estrutural cardíaca o intervalo QT é mais longo do que na presença da mesma, sendo esta relação estatisticamente significativa antes e depois da terapia hemodialítica. Antes desta, os hemodialisados sem HVE apresentam um intervalo QT 23.69 ms mais longo comparativamente com os doentes com HVE. No final da mesma terapia, a diferença média registada é de 28.33 ms.

Nos doentes sem HVE, o valor médio da dispersão do intervalo QT registado após a sessão hemodialítica também é superior em relação aos doentes com HVE. Esta relação é estatisticamente significativa com uma diferença média de 26.66 ms.

2.6 Intervalo QT e Dilatação Ventricular Esquerda

Tabela 14: Estudo do intervalo QT e dilatação ventricular esquerda

		Dilatação Ventricular Esquerda		p
		Sim n=15	Não n=37	
QT	Pré HD (ms)	425.71 ± 46.69	421.17 ± 40.58	0.73
	Pós (ms)	461.53 ± 52.57	430 ± 40.32	0.03
	Diferença (ms)	33.84 ± 42.72	6.87 ± 24.15	0.04
QTc	Pré HD (ms)	464 ± 42.70	456.91 ± 35.88	0.55
	Pós HD (ms)	506.61 ± 60.04	482.59 ± 45.85	0.15
	Diferença HD (ms)	45.38 ± 50.39	26.68 ± 49.93	0.26
Dispersão QT	Pré HD (ms)	85.71 ± 93.94	62.94 ± 34.51	0.22
	Pós HD (ms)	101.53 ± 49.30	70.62 ± 39.67	0.03
	Diferença HD (ms)	12.30 ± 111.81	6.25 ± 40.14	0.85

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Analisando os intervalos QT nos doentes com dilatação do VE, verificamos que após a HD, o intervalo QT é 31.53 ms significativamente mais longo do que nos doentes sem dilatação VE. Também a dispersão do intervalo QT após a hemodiálise é significativamente superior nos indivíduos com dilatação do VE, comparando com os doentes sem dilatação do mesmo, sendo a diferença média de 30.91 ms.

2.7 Intervalo QT e Função Ventricular Esquerda

Tabela 15: Estudo do intervalo QT e função ventricular esquerda

		Função Ventricular Esquerda		p
		Normal	Diminuída	
		N=46	N=6	
QT	Pré HD (ms)	423.80 ± 40.78	413.33 ± 53.16	0.57
	Pós HD (ms)	437.5 ± 44.18	452 ± 62.60	0.51
	Diferença (ms)	12 ± 27.84	36 ± 58.99	0,41
QTc	Pré (ms)	457.52 ± 37.68	469.16 ± 39.37	0,48
	Pós (ms)	484.95 ± 48.67	526.2 ± 58.80	0,08
	Diferença (ms)	28.2 ± 47.79	63.2 ± 64.14	0,14
Dispersão QT	Pré (ms)	72.85 ± 61.49	46.66 ± 10.32	0,30
	Pós HD (ms)	78 ± 44.32	92 ± 48.16	0.51
	Diferença (ms)	3.5 ± 68.67	44 ± 47.74	0,20

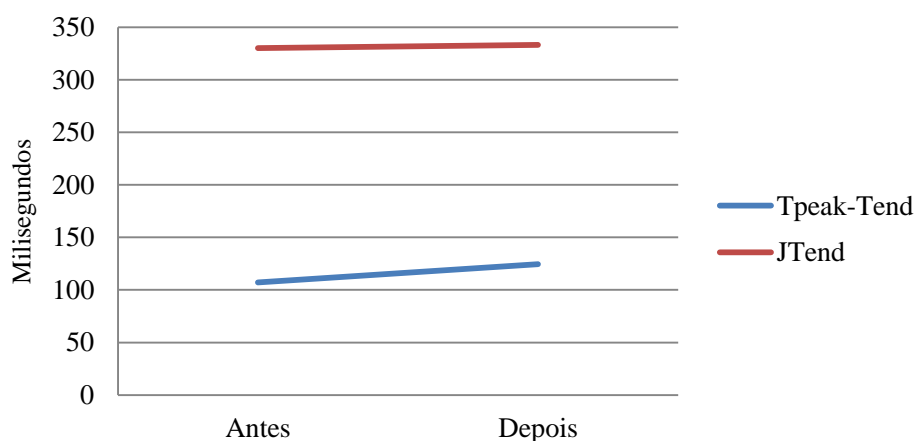
Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Apesar de na amostra em estudo apenas 6 indivíduos apresentarem a função ventricular esquerda diminuída, foi realizado o mesmo estudo perante os intervalos QT, QTc e dispersão do QT medidos antes e após a hemodiálise, não se verificando qualquer tipo de relação estatística.

3. Estudo dos Intervalos JTend e Tpeak-Tend

3.1 Evolução durante a sessão de hemodiálise

Figura 14: Intervalos Tpeak-Tend e JTend antes e depois da hemodiálise



Os intervalos Tpeak-Tend e JTend foram igualmente medidos antes e após a sessão hemodialítica. O gráfico acima mostra que durante esta, o valor médio do Tpeak-Tend apresenta um aumento significativo de 107.27 ± 24.81 ms para 124.54 ± 22.76 ms, correspondendo a uma diferença média de 17.27 ± 28.14 ms ($p=0.00$).

Pelo contrário, o intervalo JTend não apresenta alterações estatísticas com o decorrer da sessão de hemodiálise ($p=0,76$).

De seguida foi averiguada uma possível relação entre os intervalos Tpeak-Tend e JTend com os antecedentes cardiovasculares, fatores de risco, arritmias registadas no Holter, dilatação do ventrículo esquerdo, função ventricular esquerda e hipertrofia ventricular esquerda.

Tabela 16: Estudo dos intervalos Tpeak-Tend e JTend e hipertrofia ventricular esquerda

Hipertrofia Ventricular Esquerda				
		Sim	Não	p
		n=15	n=37	
Tpeak-Tend	Pré HD (ms)	102.85 ± 17.28	108.82 ± 27.05	0.45
	Pós HD (ms)	123.33 ± 22.29	125 ± 23.27	0.83
	Diferença (ms)	18.33 ± 27.57	16.87 ± 28.78	0.88
JTend	Pré HD (ms)	300.71 ± 80.04	332.05 ± 71.76	0.21
	Pós HD (ms)	297.5 ± 87.81	346.06 ± 47.56	0.02
	Diferença (ms)	-24.16 ± 85.43	13.03 ± 59.18	0.10

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

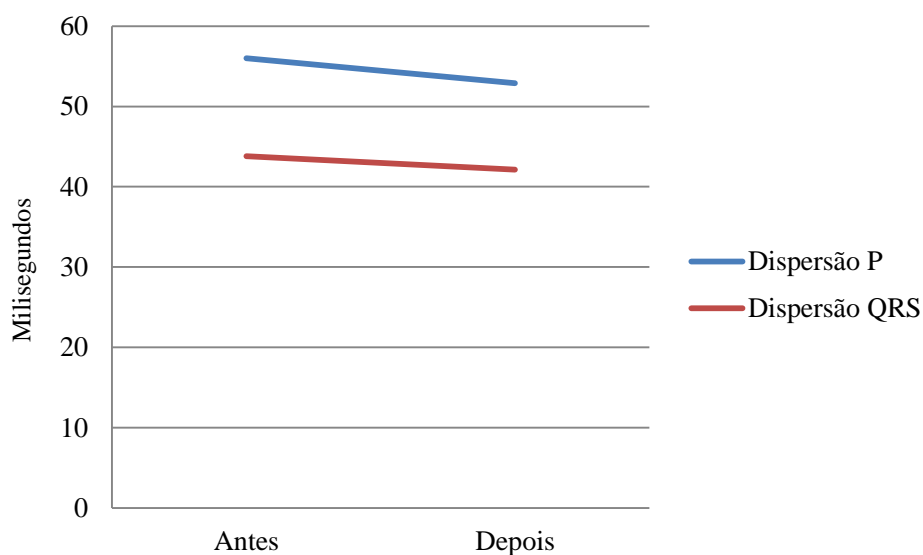
Apenas a HVE apresenta uma relação estatisticamente significativa com o intervalo JTend medido após a HD. Nos hemodialisados sem HVE este intervalo é superior, com uma diferença média de $48.56 \pm \text{ms}$.

4. Estudo da Dispersão da onda P e da Dispersão do Complexo QRS

Para além da repolarização ventricular, este trabalho também procurou analisar a dispersão da onda P e a dispersão do complexo QRS, de forma a tentar correlacionar estes parâmetros com variáveis tidas como arritmogénicas.

4.1 Evolução durante a hemodiálise

Figura 15: Dispersão da onda P e dispersão do complexo QRS antes e depois da hemodiálise



Apesar de existir uma diminuição dos valores da dispersão da onda P e do complexo QRS com o decorrer da hemodiálise, ela não é significativa.

Foi também avaliada a relação existente entre estes valores e os antecedentes cardiovasculares, fatores de risco, hipertrofia ventricular esquerda, dilatação ventricular esquerda e função ventricular esquerda, não se encontrando nenhuma relação estatisticamente significativa.

5. Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC foi estudada de forma semelhante, na tentativa de encontrar alguma relação entre os vários componentes que a constituem e diversas situações que podem levar ao comprometimento do sistema nervoso autónomo. No entanto, entre os antecedentes cardiovasculares, os fatores de risco, a presença/ausência de arritmias, a dilatação ventricular esquerda e a função ventricular esquerda, não foi possível encontrar qualquer tipo de relação com significado estatístico.

Relativamente á variável HVE, a amostra em estudo apresentou uma diminuição significativa de 13.13 ms no valor médio de SDNN índice nos doentes com o VE hipertrofiado.

Tabela 17: Estudo da variabilidade da frequência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda

	Hipertrofia Ventricular Esquerda		p
	Sim n=15	Não n=37	
SDNN (ms)	44.9 ± 17.86	61.26 ± 25.16	0.06
SDANN (ms)	37.2 ± 19.15	50.6 ± 22.85	0.10
SDNN índice (ms)	20.5 ± 11.76	33.63 ± 18.37	0.04
Rmsdd (ms)	17.4 ± 13.72	25.63 ± 18.59	0.20
Pnn50 (%)	9 ± 17.83	6.76 ± 12.30	0.65
HF (Hz)	51.39 ± 67.14	141.25 ± 178.87	0.13
LF (Hz)	89.65 ± 122.87	360.65 ± 441.15	0,065
HF/LF (Hz)	1.61 ± 0.95	2.68 ± 1.67	0,064
VLF (Hz)	324.95 ± 363.11	819.99 ± 858.31	0,086
TP (Hz)	478.2 ± 539.67	1347.19 ± 1366.05	0,059

É de referir que apesar da não significância estatística, todos os restantes valores são superiores na ausência de HVE.

6. Estudo da Turbulência da Frequência Cardíaca

A turbulência da frequência cardíaca foi estudada na perspectiva de poder traduzir um bom funcionamento do sistema nervoso autónomo e constituir um possível substrato para a génese de eventos arrítmicos.

Tabela 18: Estudo da turbulência da frequência cardíaca e dilatação ventricular esquerda

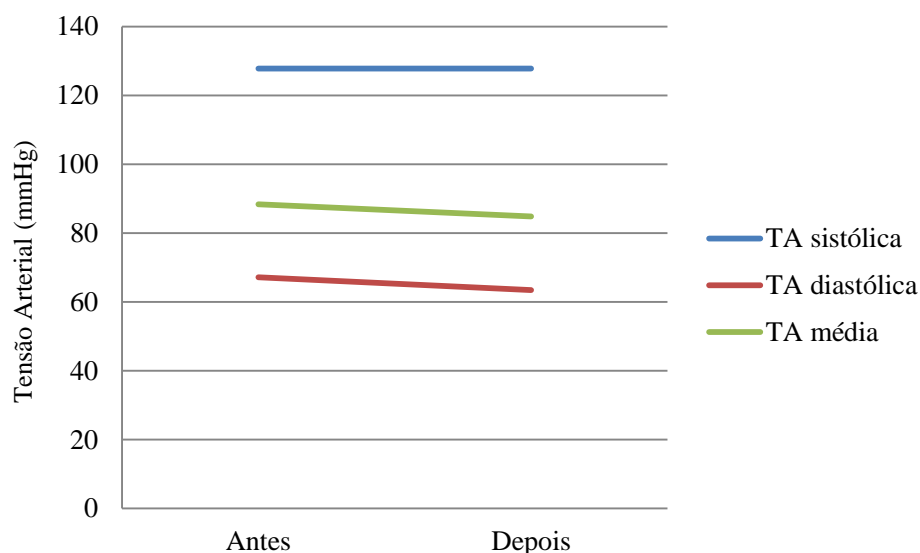
	Dilatação Ventricular Esquerda		P
	Sim n= 23	Não n= 29	
TO 1 (%)	-0.17 ± 2.34	-0.80 ± 3.04	0.58
TO 2 (%)	-0.19 ± 2.83	-0.37 ± 4.57	0.91
TO 3 (%)	1.25 ± 1.87	-0.54 ± 2.08	0.04
TS (ms/RR)	21.33 ± 16.49	16 ± 13.19	0.35

TO, turbulence Onset; TS, turbulence slope

Na amostra em estudo, os 3 valores de TO e o único valor de TS, não evidenciaram qualquer relação estatística significativa com os antecedentes cardiovasculares, fatores de risco, arritmias, HVE, e função ventricular esquerda. Em relação á dilatação do ventrículo esquerdo, os doentes hemodialisados apresentaram um valor médio de TO3 superior aos que não possuem esta alteração ecocardiográfica. A diferença média de 1,80% é estatisticamente significativa.

7. Evolução da Tensão Arterial com a Hemodiálise

Figura 16: Tensão arterial antes e depois da hemodiálise



A tensão arterial foi outra variável estudada na presente amostra. Pela análise do gráfico verificamos que a TA diastólica e a TA média sofrem uma redução com significado estatístico ($p=0.02$ e $p=0.03$ respetivamente).

Antes da sessão hemodialítica a TA diastólica registada é de 67.19 ± 15.75 mmHg, diminuindo para o valor médio de 63.44 ± 13.43 mmHg, sendo então a diferença média de 3.75 ± 12.04 mmHg.

Em relação á TA média, a diminuição é de 3.48 ± 11.77 mmHg, uma vez que o valor médio no início da hemodiálise é 88.34 ± 17.04 mmHg e no final é 84.86 ± 15.43 mmHg.

8. Estudo relativo á Existência de Arritmias

Com o objetivo de encontrar um possível substrato arritmogénico noutras variáveis presentes na amostra, foi pesquisada a respetiva ligação com as arritmias registadas no Holter.

Tabela 19: Estudo quanto às arritmias

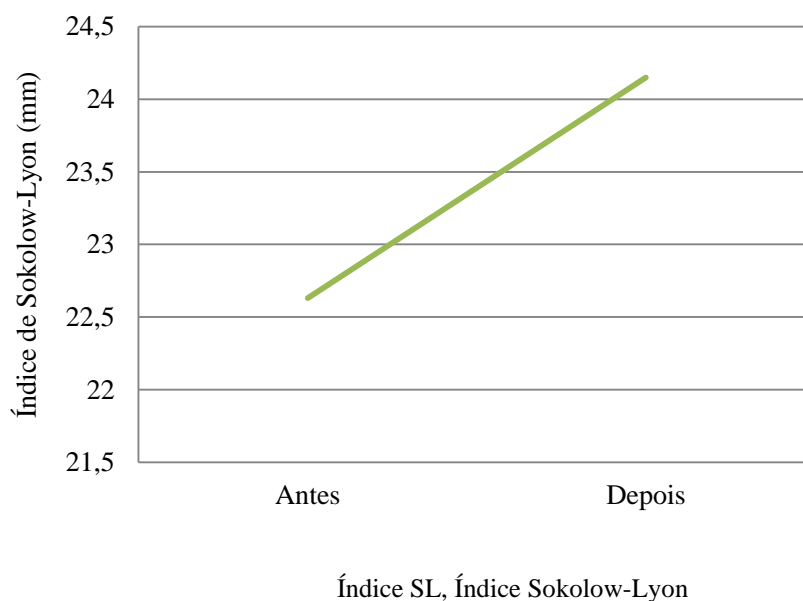
	Arritmias		
	Sim n=19	Não n=33	
Idade (anos)	78.42 ± 4.70	61.57 ± 18.10	0.00
Nº Sessões Semanais	3 ± 0	3.09 ± 0.29	0.08
Dose de diálise (Kt/V)	1.63 ± 0.27	1.512 ± 0.21	0.08
Duração Sessão HD (min)	245.52 ± 10.25	246.81 ± 24.61	0.82
Diferença de peso (kg)	-1.92 ± 0.57	-2.06 ± 0.84	0.46
Cálcio	8.75 ± 0.54	8.41 ± 1.62	0.38
Fósforo	12.11 ± 31.68	5.06 ± 1.41	0.35
Potássio	4.65 ± 0.74	4.9 ± 0.85	0.30
PCR	8.61 ± 7.01	13.69 ± 36.21	0.55
Ferritina	397.24 ± 193.24	466.39 ± 288.29	0.36
Albumina	3.73 ± 0.26	3.86 ± 0.49	0.30

Pela análise do quadro verificamos que apenas a idade apresenta uma relação estatística significativa com as arritmias. De facto, a ocorrência destas relaciona-se com uma idade média mais elevada, sendo a diferença entre as idades médias de ± 16 anos.

9. Estudo do Índice de Sokolow-Lyon

9.1 Evolução durante a hemodiálise

Figura 17: Índice de Sokolow-Lyon antes e depois da hemodiálise



O gráfico acima mostra que com o decorrer da terapia hemodialítica o valor médio do I. SL apresenta um aumento com significado estatístico, passando de $22,63 \pm 11,27$ mm para $24,15 \pm 11,79$ mm, o que representa uma diferença média de $1,52 \pm 4,59$ mm ($p=0,02$).

Foi também avaliada a relação existente entre estes valores e os antecedentes cardiovasculares, fatores de risco CV e hipertrofia ventricular esquerda. No entanto, não se verificou qualquer relação com significado estatístico.

Tabela 20: Estudo do Índice Sokolow-Lyon e dilatação ventricular esquerda

		Dilatação Ventricular Esquerda		p
		Sim n=15	Não n=37	
Índice Sokolow-Lyon	Pré HD (mm)	27.60 ± 13.28	20.64 ± 9.88	0.05
	Pós HD (mm)	27.28 ± 12.59	22.9 ± 11.41	0.24

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Na amostra em estudo, a dilatação do VE apresenta uma relação marginalmente significativa com o valor médio do I. SL medido previamente á sessão de HD. Nos doentes com o VE dilatado, o seu valor médio é superior 6.96 mm.

9.2 Índice Sokolow-Lyon e Função Ventricular Esquerda

Tabela 21: Estudo do Índice de Sokolow-Lyon e função ventricular esquerda

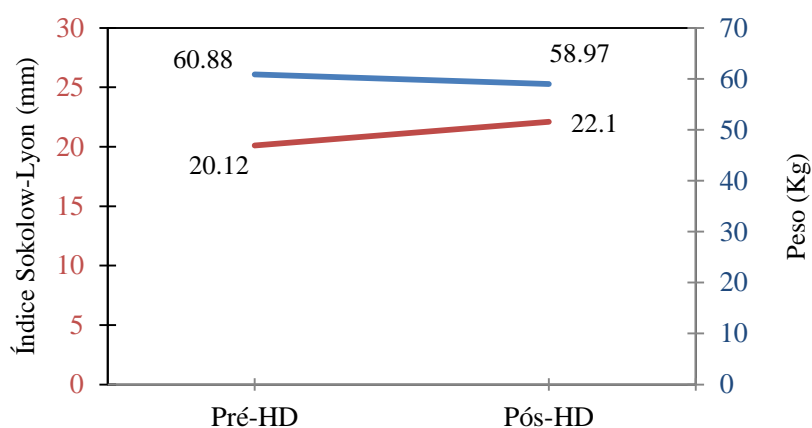
		Função Ventricular Esquerda		p
		Normal n=46	Diminuída n=6	
Índice Sokolow-Lyon	Pré HD (mm)	21.36 ± 10.81	31.75 ± 11.18	0.03
	Pós HD (mm)	23.17 ± 11.87	31.16 ± 9.21	0.12

Pré-HD: pré-hemodiálise; Pós-HD: pós-hemodiálise

Relativamente á função ventricular esquerda, a análise da tabela mostra que quando existe diminuição deste parâmetro, o valor médio do I. SL medido previamente á sessão hemodialítica é significativamente superior 10.38 mm, em comparação com os doentes que não apresentam a função ventricular esquerda comprometida.

9.3 Relação entre Índice Sokolow-Lyon e Peso

Figura 18: Estudo da relação entre o Índice de Sokolow-Lyon e o peso



Pré-HD, pré-hemodiálise, Pós-HD, pós-hemodiálise

Observando o peso médio dos indivíduos da amostra verificou-se que antes da hemodiálise é de 64.90 ± 12.80 Kg, enquanto que no pós diálise é de 62.87 ± 12.55 Kg, constatando-se assim uma perda de peso médio de -2,01 Kg associada a este tratamento ($p=0.00$).

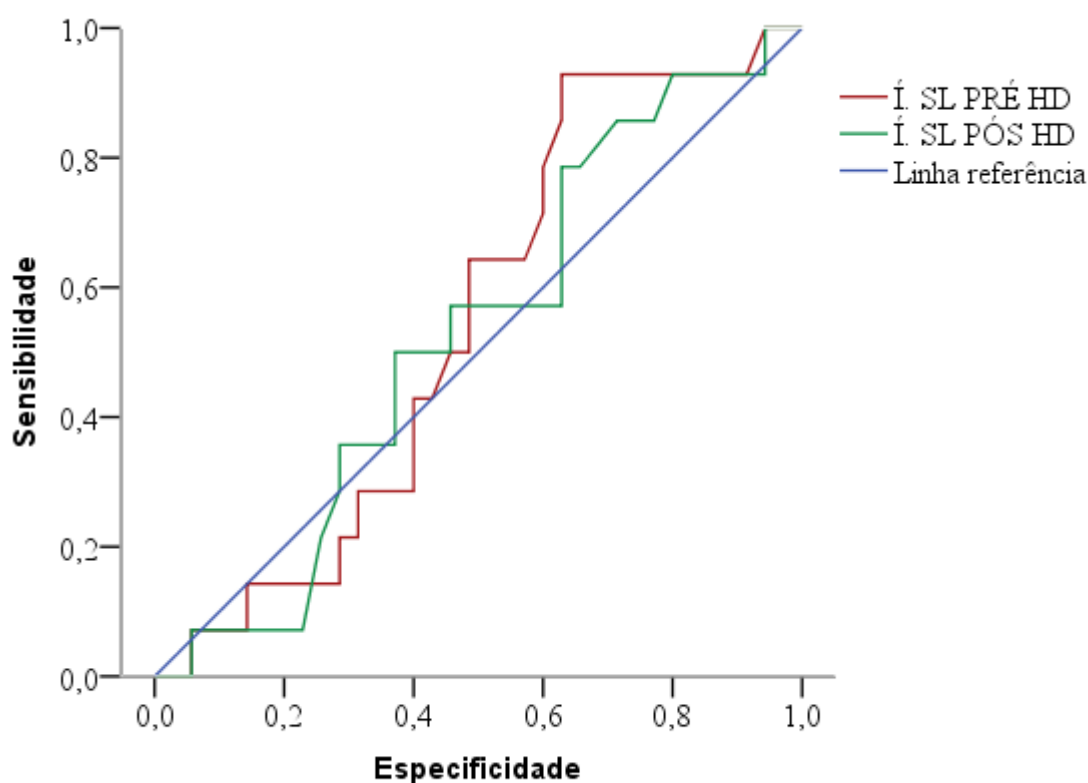
A avaliação do I. SL durante a HD demonstra que existe um aumento do complexo QRS com a mesma. O Índice passa de 22.63 ± 11.27 mm para 24.15 ± 11.79 mm, sendo a diferença de 1.52 ± 4.59 mm significativa ($p= 0.02$).

Pesquisou-se uma possível relação entre o peso e o I. SL com os momentos pré e pós diálise, e verificou-se um efeito de interação significativo entre estas 2 variáveis ($p=0.00$), isto é, o peso condiciona a variação no I. SL. Desta forma constatou-se que o aumento do QRS está associado á perda de peso dos indivíduos que fazem parte da amostra em causa.

9.4 Índice Sokolow-Lyon como indicador de HVE

Com o objetivo de perceber até que ponto o Í. SL é um bom indicador das alterações cardíacas estruturais como a HVE, procedemos á construção de curvas ROC.

Figura 19: Curva ROC do Índice de Sokolow-Lyon e hipertrofia ventricular esquerda



Na presente amostra, a curva ROC apresenta um AUC de 0,5. Esta informação indica-nos que nos doentes hemodialisados deste estudo, o Índice de Sokolow-Lyon não possui capacidade discriminativa para diagnosticar a hipertrofia ventricular esquerda.

IV. Discussão e Conclusões

Os pacientes hemodialisados têm taxas incrivelmente altas de mortalidade. As doenças cardiovasculares que incluem morte súbita cardíaca, enfarte agudo do miocárdio, arritmias malignas e outras causas cardíacas, contabilizam cerca de 43% das mortes entre estes doentes (Kanbay, Afsar, Goldsmith & Covic, 2010).

O tratamento hemodialítico pode ser considerado por si só como um estímulo arritmogénico, uma vez que induz alterações físico-químicas na composição dos fluidos corporais, altera o pH, a temperatura e a concentração de eletrólitos que regulam a excitabilidade do tecido miocárdico. Para além deste facto, a IRCT é uma doença que exhibe uma estreita ligação com a doença cardiovascular na forma de diversas patologias, tais como a hipertrofia ventricular esquerda ou a doença isquémica coronária. Para além dos tradicionais fatores de risco, os doentes renais crónicos possuem fatores de risco cardiovasculares não tradicionais que desempenham um papel fundamental na génese de arritmias fatais e consequentemente morte súbita (Kanbay, et al., 2010; Buemi, et al., 2009).

Quando o transplante renal não é possível, a hemodiálise surge como a única solução. Os insuficientes renais crónicos estão sujeitos à terapia hemodialítica que induz o organismo num stress crónico e periódico, sendo no entanto indispensável à manutenção da vida. É por esta razão que surge o interesse em realizar esta investigação. A avaliação da repolarização e despolarização cardíacas, assim como do sistema nervoso autónomo, é possível de forma simples e pouco dispendiosa através de técnicas não invasivas e eletrocardiográficas. O eletrocardiograma simples de 12 derivações pode fornecer-nos medidas de avaliação da dispersão da repolarização das câmaras cardíacas representadas pelos intervalos QT, QTc, dispersão QT, Tpeak-Tend e JTend, dispersão QRS e dispersão da onda P. Apesar de simples, estas análises devem ser feitas com rigor e cuidado. A dificuldade descrita neste procedimento passa pela correta e clara identificação dos componentes eletrocardiográficos, nomeadamente a distinção exata entre a onda T e a onda U, tendo sido esta dificuldade uma das limitações desta investigação.

A avaliação da VFC já é realizada por alguns softwares de Holter. A sua eficácia na determinação do bom funcionamento do SNA em variadas patologias já está demonstrada e comprovada por diversos estudos. No entanto, ainda não é um procedimento usual e corriqueiro na prática clínica. A TFC é um conceito ainda mais recente, que gradualmente vai ocupando o seu lugar como um método bastante eficaz na estratificação de doentes que se encontram em risco de sofrerem eventos arrítmicos.

O objetivo principal desta investigação é avaliar quais os efeitos na eletrofisiologia cardíaca associados à terapia hemodialítica, com base na eletrocardiografia e através de várias técnicas não invasivas. Estas vão por um lado, analisar a despolarização e repolarização ventriculares/ auriculares e a sua heterogeneidade nas células miocárdicas, e por outro, avaliar o funcionamento do sistema nervoso autónomo através da variabilidade da frequência cardíaca e da turbulência da frequência cardíaca. O comprometimento deste sistema traduz um aumento de mortalidade e morbilidade, global e cardíaca, associados também a arritmias fatais. Desta forma pretende-se averiguar e aprofundar qual o risco arrítmico associado à terapia hemodialítica.

A doença renal crónica tem como origem qualquer patologia que compromete a função renal. Os estudos apontam a DM como a maior causa etiológica, contribuindo para 33% dos casos de DRC nos adultos. É um facto aceite que a nefropatia diabética é um fator de risco chave para o desenvolvimento de IRCT. A taxa de incidência desta nos diabéticos, é de 200 para 100.000 adultos por ano, enquanto que nos não diabéticos é de 14 para 100.000 (Murphree & Thelen, 2010; Fox, Larson, Leip, Culleton, Wilson & Levy, 2004). Na presente amostra estes dados confirmam-se. 50% da população em estudo tem como causa etiológica da DRC a nefropatia diabética.

Assim como a DM pode ser considerada a causa de DRC, também é um poderoso fator de risco para a DCV. Os fatores de risco estudados na presente amostra foram os tradicionais fatores associados ao aparecimento de DCV na população em geral: DM, HTA e Dislipidémias. Verificou-se que uma grande percentagem de insuficientes renais crónicos apresenta HTA (86.5%), seguindo-se a DM (59.6%).

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de Valentim, onde 87.2% da amostra era hipertensa e 46.8% era diabética (Valentim, et al., 2010)

Como já foi dito, a maior causa de mortalidade e morbilidade em doentes com IRCT é a DCV, ocorrendo em mais de 50%. Esta ligação é forte e elevada quando comparada com os doentes que apresentam uma função renal normal, relacionando-se inversamente com o grau funcional dos rins (Tomás & Pereira, 2010).

Com base nesta estreita ligação, fomos procurar quais os antecedentes cardiovasculares existentes na amostra em estudo. A vasculopatia periférica existe em 26.9% dos sujeitos estudados, seguindo-se o AVC com 17.3% e a cardiopatia isquémica com 15.4%. A doença arterial periférica é comum nos adultos renais crónicos. O estudo “National Health and Nutrition Examination” concluiu que nos anos de 1999 e 2000 a prevalência de doença arterial periférica foi de 24% nos adultos com idade superior a 40 anos e TFG inferior a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, sendo a DRC um fator de risco independente para o seu aparecimento. Estas elevadas taxas poderão ser explicadas pela presença de fatores de risco tradicionais (DM, HTA, dislipidémia) e fatores de risco específicos da doença renal (duração da diálise, stress oxidativo, inflamação ou o hiperparatiroidismo secundário). O AVC e a cardiopatia isquémica foram menos expressivos na amostra em estudo, mas surgem frequentemente nestes doentes. Segundo Herzog et al., nos IRCT a incidência de doença coronária excede os 50% e a taxa de ocorrência de AVC é de 4.2% por ano. Os motivos são os mesmos e relacionam-se com os fatores de risco que promovem a formação e rutura de placas ateroscleróticas (Herzog, et al., 2011).

Os valores tensionais da amostra registados no início da hemodiálise (TA sistólica, TA diastólica e TA média) foram superiores nos homens em relação às mulheres, verificando-se diferenças estatísticas significativas entre os sexos. De facto, a TA sistólica média é superior no sexo masculino cerca de 22 mmHg, enquanto que a TA diastólica é superior 8 mmHg. A evolução ocorrida durante a terapia hemodialítica consistiu numa redução da TA diastólica e da TA média com significado estatístico ($p=0.029$ e $p= 0.038$ respetivamente). É de salientar que apesar da não existência de relação estatística significativa entre os fatores de risco e antecedentes cardiovasculares com o sexo feminino e masculino, todos eles surgem em maior percentagem nos

homens, sugerindo mais uma vez que o sexo masculino constitui por si só um fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estas diferenças entre os homens e as mulheres da amostra em estudo também se verificam nas medidas eletrocardiográficas analisadas. O valor da dispersão do QT é marginalmente significativo, sendo superior nas mulheres com uma diferença média de 33.28 ms. Aliás, este valor (89.0 ± 83.97) está ligeiramente acima dos valores médios considerados normais. Apesar de não existir significância estatística nos restantes valores, á exceção da dispersão da onda P e do Í. SL, todos eles são superiores nas mulheres da amostra em estudo. É de salientar que nos homens, o valor médio do intervalo QTc pré-hemodiálise está no limite da normalidade (449.9 ± 29.47 ms) e nas mulheres (471.6 ± 44.59 ms) ultrapassa mesmo o valor considerado normal. (Rautaharju, et al., 2009; Sá & Perez, 2004).

O conceito de síndrome cardio-renal reflete um efeito bidirecional entre os rins e o coração, sendo o reflexo principal desta relação a HVE e a insuficiência cardíaca (Tomás & Pereira, 2010). De facto, a DRC conduz á cardiomiopatia urémica devido á exposição do coração aos 3 maiores mecanismos que potenciam o desenvolvimento de patologias cardíacas estruturais: sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e fatores não hemodinâmicos relacionados com a DRC, como o hiperparatiroidismo, a ativação inapropriada do sistema renina-angiotensina, stress oxidativo, inflamação, entre outros (Alves, 2007; Herzog, et al., 2011; Saravanan & Davidson, 2010). Os estudos demonstram que cerca de 15% dos doentes renais crónicos possuem disfunção sistólica, quase 49% sofrem de insuficiência cardíaca e 70 a 80% dos doentes hemodialisados apresentam HVE (Cerasola, et al., 2011; Tomás & Pereira, 2010). Na presente investigação, os números não são tão elevados. A HVE existe em cerca de 28.8% da amostra e a função cardíaca está diminuída em apenas 11.5%.

Em conjunto com as alterações estruturais, a fibrose intersticial e a disfunção endotelial comprometem a reserva de perfusão miocárdica originando a suscetibilidade arritmica precipitada pela isquémia. Aliás, a isquémia miocárdica aguda é reconhecida como o fator mais comum desencadeante de arritmias ventriculares malignas. Isto acontece porque é nas áreas cicatriciais provocadas pela isquémia que se desenvolvem

os circuitos de reentrada e que dão origem á taquicardia ventricular. Se a função cardíaca estiver comprometida ou a frequência da arritmia for muito rápida pode degenerar em fibrilhação ventricular e morte (Herzog, et al., 2008; 55; Saravanan & Davidson, 2010).

Dos 1846 doentes investigados no estudo HEMO, 80% sofriam de doença cardíaca e destes, 31% sofreram eventos de origem arrítmica (Cheung, et al., 2004). Na amostra total em estudo, as formas de arritmia registadas no Holter foram classificadas em TSV, TV, e presença de FA paroxística durante a hemodiálise (os registos em FA crónica foram excluídos da investigação). As TSV ocorreram em 40.4% dos indivíduos e 11.1% dos indivíduos apresentaram episódios de TV. Apesar de a FA ser o distúrbio mais comum nos doentes com DRC, com uma prevalência situada entre os 15 a 20%, na amostra em estudo apenas 2 doentes registaram episódios de FA paroxística durante a hemodiálise (Herzog, et al., 2011).

A fibrose miocárdica, a cardiomiopatia urémica e as alterações metabólicas/eletrolíticas características dos IRCT durante a hemodiálise, provocam a variabilidade dos tempos de repolarização das células miocárdicas o que se traduz em alterações no sinal eletrocardiográfico de superfície através do intervalo QTc e na heterogeneidade da repolarização miocárdica pela dispersão do QT. Os intervalos QT, QTc e dispersão do QT são já reconhecidos como a origem de arritmias e várias investigações têm relacionado estes parâmetros com diversas patologias cardíacas. O estudo realizado por Straus et al., pretendeu averiguar se o prolongamento do intervalo QTc seria de facto um fator de risco para a morte súbita cardíaca na população em geral e concluiu que este parâmetro deve ser encarado como um fator de risco independente para arritmias malignas e morte súbita cardíaca (Straus, et al., 2006).

Desta forma faz todo o sentido estudar na população hemodialisada quais as alterações existentes na sístole elétrica ventricular. Na presente amostra existe um aumento estatisticamente significativo dos intervalos QT, QTc e dispersão do QT. O intervalo QT médio antes da hemodiálise é de 424.44 ± 42.61 ms. Após este tratamento aumenta para 439.11 ± 45.91 ms, ocorrendo uma diferença média de 14.66 ± 32.58 ms. Antes da terapia hemodialítica o valor do intervalo QTc médio é de 457.44 ± 38.29 ms

aumentando para 489.53 ± 50.85 depois de terminada a sessão, correspondendo a uma diferença média de 32.08 ± 50.22 ms. É importante referir que o valor médio do QTc após a hemodiálise está acima da normalidade quer para os homens, quer para as mulheres (Rautaharju, et al., 2009). No que diz respeito á dispersão do intervalo QT, a hemodiálise provoca um aumento no mesmo de 8 ± 67.47 ms, ou seja, do valor de 63.5 ± 32.55 ms passa para 79.55 ± 44.41 ms.

Resultados semelhantes foram obtidos por vários investigadores. Covic et al. reuniu dois hospitais entre a România e Londres e concluiu que a sessão de hemodiálise aumenta o intervalo QTc de 430 ± 27 ms para 443 ± 34 ms (Covic, et al., 2002). Relativamente á dispersão do QT, o estudo realizado por István Lorincz na Hungria concluiu que a hemodiálise aumentava os intervalos QT (de 449 ± 43 para 469 ± 41 ms), QTc (485 ± 42 para 519 ± 34 ms) e dispersão do intervalo QT (de 57 ± 15 para 85 ± 13 ms) (Lorincz, et al., 1999). A investigação realizada por Valentim et al. que teve como objetivo avaliar a sístole elétrica ventricular em insuficientes renais crónicos hemodialisados, concluiu que o intervalo QTc e a dispersão de QTc, sofriam um aumento significativo sugerindo assim uma elevada predisposição arritmica nestes indivíduos (Valentim, et al., 2013).

Uma vez que na amostra em estudo, 44.2% dos indivíduos possui algum tipo de antecedente cardíaco e 92.3% possui algum fator de risco, foi investigada uma relação entre estas variáveis e os intervalos QT, QTc e dispersão do QT. Relativamente aos antecedentes cardíacos, estes apresentam uma relação estatisticamente significativa com o intervalo QT medido previamente á hemodiálise, sendo este intervalo superior nos doentes com antecedentes CV (diferença média de 24 ms). Em relação aos fatores de risco, esta investigação demonstrou que o intervalo QTc medido antes do início da HD é superior na presença de HTA e/ou DM e/ou dislipidémias cerca de 46.20 ms, comparando com a ausência destes fatores de risco. Outros estudos sobre a repolarização ventricular chegaram a conclusões semelhantes. Apesar de não terem sido realizados na população hemodialisada, concluíram que o intervalo QTc e a dispersão do intervalo QT sofrem um aumento quer nos diabéticos, quer nos hipertensos, sugerindo que nestes doentes existe uma maior instabilidade elétrica ventricular da qual as arritmias ventriculares malignas poderão ser a expressão clínica (Clemente, et al.,

2012; Tomás & Pereira, 2010). É importante referir que numa forma geral, a presença de antecedentes cardiovasculares, de fatores de risco e de arritmias está acompanhada por um intervalo QTc aumentado, fazendo com que os valores médios da amostra estudada ultrapassem o limite da normalidade (para ambos os sexos), ou que no caso da dispersão do QT, estejam muito perto do mesmo.

A origem das arritmias ventriculares malignas na HVE está relacionada com a possível heterogeneidade elétrica regional. O estudo “LIFE” de Oikarinen L et al concluiu que nos hipertensos com evidências eletrocardiográficas de HVE, o intervalo QT está prolongado e a dispersão do QT aumentada (Celik, et al., 2011). Na presente investigação, os resultados obtidos não vão de encontro à literatura. Na ausência de HVE, o intervalo QT absoluto medido antes (23,69 ms) e após (28,33 ms) à terapia hemodialítica é significativamente maior comparado com a existência de HVE. A mesma situação ocorre com a dispersão do QT medida antes da HD. Nos doentes com o VE normal, a dispersão do QT é superior 28,33 ms, comparando com os doentes com o VE hipertrofiado. Já na presença de dilatação VE, o intervalo QT e a dispersão do intervalo QT após a hemodiálise são superiores em comparação com a ausência de dilatação VE, com diferenças médias de 31,53 ms e 30,91 ms respetivamente.

O intervalo Tpeak-Tend pode representar uma medida da dispersão transmural da repolarização, constituindo um marcador do risco arritmico. Um aumento significativo da DTR poderá ser arritmogénica uma vez que origina um gradiente de repolarização acentuado (Antzelevitch, et al., 2007; Hlaing, et al., 2005; Yan, et al., 2003).

Um estudo realizado por Haarmark et al. em 2009 avaliou o intervalo Tpeak-Tend antes e depois da intervenção primária coronária percutânea em doentes com supradesnívelamento do segmento ST-T como consequência de EAM. Concluiu que o intervalo Tpeak-Tend e o intervalo QT aumentaram após o procedimento, tendo o Tpeak-Tend sido preditor de mortalidade por qualquer causa (Haarmark, et al., 2009). Apesar de ser um parâmetro ainda muito recente que carece da necessidade de averiguação do seu valor clínico, podemos concluir que na presente amostra a hemodiálise poderá acentuar os gradientes de repolarização dos IRCT avaliados, uma vez que o intervalo Tpeak-Tend apresenta um aumento significativo de 107.27 ± 24.81

ms para 124.54 ± 22.76 ms, correspondendo a uma diferença média de $17,27 \pm 28,14$ ms. Não foram encontradas mais relações estatísticas entre o intervalo Tpeak-Tend e outras variáveis.

Em relação ao intervalo JTend, as opiniões e os resultados das poucas investigações não são consensuais. Uns demonstraram que este intervalo é mais específico na representação dos tempos de repolarização, enquanto que outros demonstraram que este intervalo varia com o tipo de anormalidade de condução (Malik, et al., 2000; Crow, et al., 2003). A investigação conduzida por Crow et al. – ARIC - concluiu que o intervalo JTend corrigido pode ser um preditor independente e significativo de eventos arrítmicos nos doentes com doença coronária e complexos QRS largos (Crow, et al., 2003). Nesta investigação, não existiu uma variação do intervalo JTend com significado estatístico e apenas se verificou que nos doentes com HVE o JTend pós-HD é menor cerca de 48.56 ms, comparando com os doentes sem HVE.

A dispersão da duração do sinal da onda P medido na superfície corporal através do ECG 12 derivações constitui uma alternativa para estimar as diferenças regionais na ativação e condução auriculares, tendo sido proposta como um marcador útil na identificação do risco de fibrilhação auricular em diversas situações clínicas (Dilaveris & Gialafos, 2001; Kose, et al., 2003; Senen, et al., 2004). Uma investigação realizada por Dilaveris et al. concluiu que este método é uma contribuição recente no campo da electrocardiologia não invasiva e contribui para a determinação do risco de FA (Dilaveris & Gialafos, 2001). A investigação realizada por Szabó et al avaliou qual o efeito da HD na duração e dispersão da onda P em doentes não diabéticos, com IRC. Concluiu que o desequilíbrio iónico e a diálise por si só causam alterações na duração e dispersão da onda P (Szabo, et al., 2002). Os resultados da presente investigação não foram ao encontro dos obtidos nas investigações referidas. Não se verificou qualquer alteração significativa na dispersão da onda P com a terapia hemodialítica, nem se encontrou qualquer relação estatística entre este parâmetro e outras variáveis estudadas.

A dispersão do complexo QRS parece ser outro parâmetro que se revela útil na estratificação do risco arrítmico em várias patologias. Apesar da escassez de estudos, os que existem demonstram o aumento da dispersão do complexo QRS como um parâmetro não invasivo preditor de arritmias (Turrini, et al., 2001). A investigação

conduzida por Tsagalou et al. investigou a morte súbita cardíaca nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva e concluiu que nestes, a dispersão do QRS pode prever o risco de mortalidade (Eleftheria, et al., 2002). Não tendo sido encontrado nenhum estudo sobre a dispersão do QRS e a hemodiálise, a amostra estudada demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre os fatores de risco e a dispersão do QRS. Esta é superior 24.39 ms nos IRCT que não apresentam nenhum fator de risco.

A alta taxa de morte súbita cardíaca na população hemodialítica não está apenas relacionada com a alta prevalência de doença cardíaca subjacente, mas também com o stress e o desequilíbrio que a hemodiálise provoca por si só ao sistema nervoso autónomo. Uma das características principais da disfunção autonómica urémica é o descontrolo autonómico que provoca diminuição do tónus vagal e aumento mantido do tónus simpático. Esta situação está reportada como sendo pró-arritmica e é frequente durante a sessão de hemodiálise. Desta forma, a disfunção do SNA facilmente é correlacionada com eventos cardiovasculares, arritmias malignas e MSC (Bleyer, et al., 2006; Saravanan & Davidson, 2010; Kanbay, et al., 2010). A análise da VFC em doentes hemodialisados é particularmente relevante dado o contexto neuro-cardíaco alterado desta população, o que pode conduzir a uma instabilidade cardíaca, eletrolítica e hemodinâmica, constituindo assim um substrato arritmogénico (Chan, 2008). Chandra et al. verificou que a VFC diminui à medida que a severidade da doença renal crónica aumenta. Nesse estudo, os parâmetros de avaliação da VFC, quer no domínio do tempo - SDNN, SDANN - quer no domínio da frequência - VLF e LF:HF - são mais baixos no estadio 5 da DRC comparando com os estadios 3 ou 4 da mesma (Chandra, et al., 2012).

Rubinger et al. concluiu que em doentes urémicos, a diminuição da VFC está fortemente associada à instabilidade hemodinâmica e ao desequilíbrio simpático-vagal, sugerindo um distúrbio do controlo autonómico, principalmente em indivíduos portadores de outras co- morbididades cardíacas, como a doença isquémica, ou a função ventricular esquerda diminuída (Rubinger, et al., 2004).

Resultados semelhantes foram obtidos por Vita et al. que pôde concluir que a análise espectral do VFC é um bom método para avaliar as alterações na atividade

autonómica cardiovascular em pacientes urémicos, podendo ser uma técnica complementar para avaliação do sistema autónomo (Vita, et al., 1999).

Sendo os componentes SDNN, SDANN, HF e LF os mais usados na avaliação da VFC, os resultados da presente investigação não permitem retirar conclusões válidas, uma vez que apenas o componente SDNN índice isolado manifesta uma relação estatística com a HVE. Os doentes com HVE apresentam o SDNN índice reduzido em cerca de 13,13 ms, comparando com os doentes sem HVE.

Outro método que permite a avaliação do sistema nervoso autónomo é a turbulência da frequência cardíaca (TFC). Esta tem sido relacionada com a identificação e estratificação de doentes em risco de arritmias malignas e/ou morte súbita cardíaca, nomeadamente no pós-enfarte (Zuern, et al., 2011). Uma vez que os IRCT apresentam disfunção autonómica que afeta a regulação do sistema cardiovascular, avaliámos a TFC destes doentes. Os estudos feitos sobre o assunto concluem que a típica resposta que caracteriza uma TFC normal está atenuada ou é mesmo inexistente nos doentes com doença renal crónica sujeitos a HD. Esta investigação demonstrou que nos doentes com dilatação do VE, o valor médio de TO3 é de 1.25 ± 1.87 e sem dilatação do VE é de -0.54 ± 2.08 , o que significa que TO3 atinge valores considerados patológicos. Desta forma, poderá haver ligeiros indícios de que a dilatação VE estará relacionada com uma TFC alterada em doentes com IRCT.

De acordo com vários estudos a amplitude dos complexos QRS aumenta durante a HD. A origem para este acontecimento ainda não está bem definida, mas estão sugeridos 2 mecanismos: isquémia miocárdica e redução do volume de água extracelular associada à perda de peso dos hemodialisados (Jaroszynski, Zaluska, Bober & Ksiazek, 2005; Madias & Narayan, 2003; Ojanen, Koobi, Mustonen & Pasternack, 1999). Jaroszynski et al. verificou que 72.92% da sua amostra apresentou um aumento significativo da amplitude do QRS após a HD. Também Valentim et al. verificou uma interação significativa entre a terapia dialítica e a perda de peso decorrente da mesma terapia (Jaroszynski, et al., 2005; Valentim, et al., 2013). Resultados semelhantes foram alcançados na presente investigação. O valor médio do I. SL apresenta um aumento com significado estatístico, de 22.63 ± 11.27 mm no início da HD para 24.15 ± 11.79 mm, no final da mesma. Relativamente ao peso, a amostra sofreu uma perda de peso médio

de 2,01 Kg. O efeito de interação entre estas 2 variáveis é significativo ($p=0,000$), ou seja, o peso condiciona a variação no I. SL, verificando-se um aumento de I. SL com a perda de peso durante o procedimento hemodialítico. Para além disto, esta investigação demonstrou também que antes da HD os doentes com dilatação do VE apresentam um valor médio superior do I. SL em 6,96 mm, comparando com aqueles que não apresentam dilatação VE. Relativamente á função VE, os resultados mostram que quando existe diminuição deste parâmetro, o valor médio do I. SL medido previamente á sessão hemodialítica é significativamente superior 10.38 mm, em comparação com os doentes que não apresentam a função ventricular esquerda comprometida.

Dada a importância do diagnóstico correto da HVE nos IRCT, pesquisámos qual a especificidade e sensibilidade do ECG de 12 derivações através do I. SL na deteção de HVE e concluímos que nos doentes hemodialisados deste estudo, o Índice de Sokolow-Lyon não possui capacidade discriminativa para diagnosticar a hipertrofia ventricular esquerda. Conclusões semelhantes foram retiradas em outras investigações que constatarem que o Í. SL por si só, não é o critério mais fidedigno para a deteção de HVE, sendo o critério de Cornell por exemplo, um método mais viável (Costa, Rivera, Vasconcelos, Costa, Póvoa, Bombig et al., 2009; Kim, Oh, Yoo, Shin, Lee, Kim et al., 2012).

De todas as variáveis estudadas apenas a idade apresentou uma relação estatística com a presença de arritmias. A ocorrência destas relaciona-se com uma idade média mais elevada, sendo a diferença entre as idades médias de ± 16 anos.

O estudo do perfil arritmico e a sua relação com a morte súbita cardíaca nos IRCT é um desafio que deve merecer cada vez mais atenção e destaque devido ao número crescente desta população. As características próprias da DRC, da sua evolução e do tratamento necessário á vida a que os hemodialisados estão sujeitos, faz deles um grupo de alto risco arritmico, em comparação com a população em geral.

Concluimos que este tratamento provoca um aumento real e significativo do intervalo QT, QTc e da dispersão QT. Desta forma a presente investigação vem constatar a suscetibilidade dos IRCT sujeitos a terapia hemodialítica ás arritmias malignas, aumentando assim o seu risco de morrer subitamente de causa cardíaca. Outros parâmetros já descritos como substratos arrítmicos, e estando por isso associados

á MSC, como a TFC ou a VFC não encontraram neste trabalho um comportamento semelhante. Essa situação poderá ser justificada pelo tamanho reduzido da amostra em causa.

As doses elevadas de diálise poderão controlar a sobrecarga de volume, melhorar o estado urémico, diminuir a inflamação e consequentemente reduzir o risco de MSC, mas não existem estudos suficientes para fazer recomendações a propósito da dose ideal de forma a reduzir o risco arritmico. O mesmo acontece com a prescrição do dialisado. Esta deve ser avaliada e modificada consoante o estado urémico do paciente. A terapêutica usada na prevenção de arritmias noutras patologias tais como os bloqueadores β -adrenérgicos ou os bloqueadores do sistema renina-angiotensina não têm a sua eficácia comprovada nos IRCT. O uso de CDI parece beneficiar estes doentes, dependendo em primeiro lugar da idade e em segundo lugar do estadio da DRC. Todas estas medidas para a diminuição da mortalidade arritmica nos IRCT partilham a necessidade de serem testadas e comprovadas em mais investigações.

Aumentar o tamanho da amostra; prolongar o tempo de registo de Holter para avaliação da ocorrência e prevalência de arritmias relacionando-as assim com os dados eletrocardiográficos antes, durante e após a hemodiálise; incluir o período noturno para a análise da VFC e a realização de estudos longitudinais de sobrevivência dos indivíduos estudados, são sugestões que possibilitariam um estudo mais detalhado sobre a eletrofisiologia cardíaca e assim aprofundar a investigação sobre o perfil arritmico dos insuficientes renais crónicos terminais associado á terapia hemodialítica.

Referências Bibliográficas

- Abelha, F. J., Botelho, M., Fernandes, V. & Barros, H. (2009). Determinants of postoperative acute kidney injury. *Critical Care*, 13:R79. 10.1186/cc7894.
- Acharya, U. R., Joseph, K. P., Kannathal, N., Lim, C. M., Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*, 44, 1031–1051.
- Al-Khatib, S., LaPointe, N. M. A., Kramer, J. M. & Califf, R. M. (2003). What Clinicians Should Know About the QT Interval. *JAMA*, 289(16), 2120–2127.
- Alves, R. M. B. (2007). O doente hemodialisado, abordagem dos factores de risco cardiovascular. *Revista Factores de Risco*, 7, 16–24.
- Anderson, S., Halter, J. B., Hazzard, W. R., Himmelfarb, J., Horne, F. M., Kaysen, G. A., et al. (2009). Prediction, Progression, and Outcomes of Chronic Kidney in Older Adults. *L Am Soc Nephrol*, 20, 1199–1209.
- Antzelevitch, C. (2000). Electrical Heterogeneity, Cardiac Arrhythmias, and Sodium Channel. *Circ Res*, 87, 964-965.
- Antzelevitch, C. (2001). Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *European Heart Journal Supplements*, 3(Suppl K), K2-K16.
- Antzelevitch, C., Viskin, S., Shimizu, W., Gan-Xin, Y., Kowey, P., Zhang, L., Sicouri, S. et al. (2007). Does Tpeak-Tend Provide an Index of Transmural Dispersion of Repolarization?. *Heart Rhythm*, 4(8), 1114-1119.
- Antzelevitch, C. (2010). M Cells in the Human Heart. *Circ Res*, 106(5), 815-817.

- Atkins, R. C. (2005). The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney International*, 67(suppl 94), S14 –S18.
- Barros, E., Manfro, R. C., Thomé, F. S. & Gonçalves, L. F. S. (1999). Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Lda.
- Bauer, A., Malik, M., Schmidt, G., Barthel, P., Bonnemeier, H., Cygankiewicz, I., et al. (2008). Heart rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Journal of the American College of cardiology*, 52(17), 1353-1365.
- Bauer, A., Zurn, C. S. & Schmidt, G. (2010). Heart Rate Turbulence to Guide Treatment for Prevention of Sudden Death. *J Cardiovasc Pharmacol*, 55(6), 531-538.
- Bigger, J. T., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M. Kleiger, R. E. & Rottman. (1992). Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*, 85, 164–171
- Bleyer, A. J., Russel, G. B. & Satko, S. G. (1999). Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney International*, 55, 1553 –1559.
- Bleyer, A. J., Hartman, J., Brannon, P. C., Satko, S. G. & Russel, G. (2006). Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney International*, 69, 2268-2273.
- Brenner, B. M. & Taal, M. W. (2006). Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney International*, 70, 1694–1705.

- Buemi, M., Coppolino, G., Bolignano, D., Sturiale, A., Campo, S., Buemi, A. Et al. (2009). Arrhythmias and Hemodialysis: Role of Potassium and New Diagnostic Tools. *Renal Failure*, 31, 75–80.
- Carroll, L. E. (2006). The Stages of Chronic Kidney Disease and the Estimated Glomerular Filtration Rate. *The Journal of Lancaster General Hospital*. 1(2).
- Castro, M. C. M. (2001). Atualização em diálise: complicações agudas em hemodiálise. *J Bras Nefrol*, 23(2), 108-113.
- Celik, A., Melek, M., Yuksel, S., Onrat, E. & Avsar, A. (2011). Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients: the value of heart rate turbulence. *Hemodialysis International*, 15, 193-199.
- Cerasola, G., Nardi, E., Palermo, A., Mule, G & Cottone, S. (2011). Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *JNephrol*, 24(01), 1-10.
- Chan, C. T. (2008). Heart Rate Variability in patients with end-stage renal disease: an emerging predictive tool for sudden cardiac death?. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 3061–3062.
- Chandra, P., Sands, R. L., Gillespie, B. W., Levin, N. W., Kotanko, P., Kiser, M. et al. (2012). Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial transplant*, 27, 700–709.
- Cheung, A. K., Sarnak, M. J., Yan, G., Berkoben, M., Heyka, R., Kaufman, A. et al. (2004). Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney International*, 65, 2380–2389.

- Clemente, D., Pereira, T. & Ribeiro, S. (2012). Repolarização Ventricular em Pacientes Diabéticos: Caracterização e Implicações Clínicas. *Arq Bras Cardiol*, 99(5), 1015-1022.
- Collins, A. J., Davis, S. L., Gilbertson, D. T., Liu, J., Chen, S. & Herzog, C. A. (2003). Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare Population. *Kidney International*, 64(suppl 87), S24–S31.
- Costa, F. A., Rivera, I. R., Vasconcelos, M. L. C., Costa, A. F. P., Póvoa, R. M. S., Bombig, M. T. N. et al. (2009). *Arq Bras Cardiol*, 93(3), 380-386.
- Costa, J. A. C. da, Vieira-Neto, O. M. & Neto, M. M. (2003). Insuficiência Renal Aguda. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36, 307-324.
- Covic, A. & Goldsmith, D. J. A. (2001) Coronary artery disease in uremia: Etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney International*, 60, 2059–2078
- Covic, A., Diaconita, M., Gusbeth-Tatomir, P., Covic, M., Botezan, A., Ungureanu, G., et al. (2002). Haemodialysis increases QTc interval but not QTc dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial transplant*, 17, 2170–2177.
- Crow, R. S., Hannan, P. J. & Folsom, A. R. (2003). Prognostic Significance of Corrected QT and Corrected JT Interval for Incident Coronary Heart Disease in a General Population Sample Stratified by Presence or Absence of Wide QRS Complex The ARIC Study With 13 Years of Follow-Up. *Circulation*, 108, 1985-1989.

- Cygankiewicz, I., Zareba, W., Vazquez, R., Vallverdu, M., Gonzalez-Juanatey, J. R., Valdes, M., et al. (2008). Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm*, 5, 1095-1102.
- Daugirdas, J. T., Blake, P. G. & Ing, T. S. (2001). Handbook of Dialysis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Dilaveris, P. E. & Gialafos, J. E. (2001). P-Wave Dispersion: A Novel Predictor of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *A.N.E.*, 6(2), 159-165.
- Eleftheria P. T., Anastasiou-Nana, M. I., Karagounis, L. A., Alexopoulos, G. P., Batziou, C., Tomanidis, S. et al. (2002). Dispersion of QT and QRS in Patients with Severe Congestive Heart Failure: Relation to Cardiac and Sudden Death Mortality. *Hellenic J Cardiol*, 43, 209-215.
- Elming, H., Holm, E., Torp-Pedersen, C., Kober, L., Kircshoff, M., Malik, M. et al. (1998). The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *European Heart Journal*, 19, 1391-1400
- Foley, R. N., Herzog, C. A. & Collins, A. J. (2002). Blood Pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney International*, 62, 1784–1790.
- Fox, C. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Culleton, B., Wilson, P. W. & Levy, D. (2004). Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *JAMA*, 291(7), 844-850.
- Frichard, S. S. (2003). Impact of Dyslipidemia in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc. Nephrol*, 14, S315–S320.

- Garnett, C. E., Zhu, H., Malik, M., Fossa, A. A., Zhang, J., Badilini, F. et al. (2012). *Am Heart J*, 0, 1-19
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, Dongjie, F., McCulloch, C. E. & Hsu, C. (2004). Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med*, 351, 1296–1305.
- Goldberger, J. J., Cain, M. E., Hohnloser, S. H., Kadish, A. H., Knight, B. P., Laurer, M. S. et al. (2008). American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death : A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 118, 1497–1518.
- Gussak, I. & Gussak, H. M. (2007). Sudden cardiac death in nephrology: focus on acquired long QT syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 12-14.
- Haarmark, C., Hansen, P. R., Vedel-Larsen, E., Pederson, S. H., Graff, C., Andersen, M. P. et al. (2009). The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*, 42, 555-560.
- Hallan, S. I., Coresh, J., Astor B. C., Asberg, A., Powe, N. R., Romundstad, S., et al. (2006). International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol*, 17, 2275-2284.
- Hamilton, R. W. (1999) Principles of Dialysis: Diffusion, Convection, and dialysis Machines. In Henrich, W. L. & Bennet, W. M., *Atlas of disease of the kidney*. Philadelphia: ISN Current Medicine, Inc.

- Haroun, M. K., Jaar, B. G., Hoffman, S. C., Comstock, G. W., Klag, M. J. & Coresh, J. (2003). Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*, 14, 2934–2941.
- Herzog, C. A., Li, S., Weinahndi, E. D., Strief, J. W., Collins, A. J. & Gilbertson, D. T. (2005). Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney International*, 68, 818–825.
- Herzog, C. A., Mangrum, M. & Passman, R. (2008) Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 21(4), 300–307.
- Herzog, C. A., Asinger, R. W., Berger, A. K., Charytan, D. M., Diez, J., Hart, R. G. et al. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 10.1038/ki.2011.223.
- Hildreth, C. M. (2012). Prognostic indicators of cardiovascular risk in renal disease. *Frontiers in Physiology*, 2(121), 1-6.
- Himmelfarb, J. & Ikizler, T. A. (2010). Hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*, 363(19), 1833–1845.
- Hlaing, T., DiMino, T., Kowey, P. R. & Yan, G. (2005). ECG Repolarization Waves: Their Genesis and Clinical Implications. *A.N.E.*, 10(2), 211-223.
- Huikuri, H. V., Makikallio, T. H., Raatikainen, M. J. P., Perkiomaki, J., Castellanos, A. & Myerburg, R. J. Prediction of Sudden Cardiac Death: Appraisal of the Studies and Methods Assessing the Risk of Sudden Arrhythmic Death. *Circulation*, 108, 110-115.

- Jaroszynski, A. J., Zaluska, W., Bober, E. & Ksiazek, A. (2005). Factors producing increase of QRS complex amplitude during hemodialysis. *Przegl Lek*, 62(5), 270-273.
- Johnson, C. A., Levey, A. S., Coresh, J., Levin, A., Lau, J. & Eknoyan, G. (2004). Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I. Definition, Diseases Stages, Evaluation, Treatment, and Risk Factors. *American Family Physician*, 70(5), 869–876.
- Johnson, J. G., Gore, S. M. & Firth, J. (1999). The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 14, 2156–2164.
- Junior, J. E. R. (2004). Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol*, XXVI(3 suppl 1).
- Kanbay, M., Afsar, B., Goldsmith, D. & Covic, A. (2010). Sudden Death in Hemodialysis: an Update. *Blood Purif*, 30, 135-145.
- Karnik, J. A., Young, B. S., Lew, N. L., Herget, M., Dubinsky, C., Lazarus, J. M., et al. (2001). Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney International*, 60, 350–357.
- Kim, S. J., Oh, H. J., Yoo, D. E., Shin, D. H., Lee, M. J., Kim, H. R. et al. (2012). Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Outcome in Hemodialysis Patients. *PLoS ONE*, 7(4), 10.1371/journal.pone.0035534
- Kellum, J. A. & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17: 204.

- Kim, S. J., Oh, H. J., Yoo, D. E., Shin, D. H., Lee, M. J., Kim, H. R. et al. (2012). Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Outcome in Hemodialysis Patients. *PLoS ONE*, 7(4), 10.1371/journal.pone.0035534.
- Kleiger, R. E., Stein, P. K. & Bigger, T. (2005). Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *A. N. E.*, 10(1), 88–101.
- Kose, S., Aytemir, K., Sade, E., Can, I., Ozer, N., Amasyali, B. et al. (2003). Detection of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy at Risk for Paroxysmal Atrial Fibrillation during Sinus Rhythm by P-Wave Dispersion. *Clin. Cardiol*, 26, 431-434.
- La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Marcus, F. I., Mortara, A. & Schwartz, P. J. for the ATRAMI investigators. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 351, 478–484.
- Levey, A. S., Eckardt, K., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert J., et al. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 67, 2089-2100.
- Levey, A. S., Andreoli, S. P., DuBose, T., Provenzano, R. & Collins, A. J. (2007). Chronic Kidney Disease: Common, Harmful, and Treatable – World Kidney Day 2007. *J Am Soc Nephrol*, 18, 374-378.
- Levey, A. S., Jong P. E., Coresh J., Nahas M., Astor B. C., Matsushita K., et al. (2011). The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. *Kidney International*. 80, 17-28. Doi: 10.1038/ki.2010.483

- Locatelli, F., Buoncristiani, U., Canaud, B., Kohler, H., Petitclerc, T. & Zuccchelli, P. (2004) Dialysis dose and frequency. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(2), 285–296.
- Locatelli, F., Covic, A., Chazot, C., Leunissen, K., Luno, J. & Yaqoob, M. (2004). Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 19, 1058–1068.
- Lopez-Gomez, J. M., Verde, E. & Perez-Garcia, R. (1998) Blood Pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney International*, 54(suppl 68), S92–S98.
- Lorincz, I., Matyus, J., Zilahi, Z., Kun, C., Karanyi, Z. & Kakuk, G. (1999). QT Dispersion in Patients with End-Stage Renal Failure and during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 10, 1297-1302.
- Madias, J. E., Narayan, V. (2003). Augmentation of the amplitude of electrocardiographic QRS complexes immediately after hemodialysis: a study of 26 hemodialysis sessions of a single patient, aided by measurements of resistance, reactance, and impedance. (2003). *J Electrocardiol*, 36(3), 263-271.
- Maharaj, S. & Naidoo, D. P. (2007). Chronic kidney disease and cardiovascular disease. *CME*, 25(8).
- Malik, M. & Batchvarov, V. N. (2000). Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(6), 1749-1766.
- Menon, V., Gul, A. & Sarnak, M. J. (2005). Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney International*, 68, 1413–1418.

- McClellan, W. M., Langston, R. D. & Presley, R. (2004). Medicare Patients with Cardiovascular Disease Have a High Prevalence of Chronic Kidney Disease and a High Rate of Progression to End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1912–1919.
- McCullough, P. A. & Sandberg, K. R. (2004). Chronic Kidney Disease and Sudden Death: Strategies for Prevention. *Blood Purif*, 22, 136–142.
- McCullough, P. A., Jurkovitz, C. T., Pergola, P. E., McGill, J. B., Brown, W. W., Collins, A. J. et al. (2007). Independent Components of Chronic Kidney Disease as a Cardiovascular Risk State. *Arch Intern Med*, 167, 1122–1129.
- Morris, S., Galiatsou, E., Stewart, G., Rodger, R. C. & Jardine, A. G. (1999). QT dispersion Before and after Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 160-163.
- Murphree, D. D. & Thelen, S. M. (2010). Chronic Kidney Disease in Primary Care. *JABFM*, 23(4), 542-550.
- Nakamura, S., Ishibashi-Ueda, H., Niizuma, S., Yoshihara, F., Horio, T. & Kawano, Y. (2009) Coronary Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 189 –1900.
- Nasri, H., Azimzadeh, B. S., Torabinejad, M. & Pourakbari, R. (2008). Cardiac arrhythmia in dialysis patients. *ARYA Atherosclerosis Journal*, 3(4), 223-226.
- N. K. F. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for definition and stages of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2 Suppl 1), S46-75.
- N. K. F. (2004). K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(5 Suppl 1), S42-S64.

- Nolan, J., Batin, P. D., Andrews, R., Lindsay, S. J., Brooksby, P., Mullen, M. et al. (1998). Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure: Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*, 98, 1510–1516.
- Ojanen, S., Koobi, T., Mustonen, J. & Pasternack, A. (1999). QRS amplitude and volume changes during hemodialysis. *Am J Nephrol*, 19(3), 423-427.
- Ostermann, M. (2008). Cardiac arrests in hemodialysis patients: An ongoing challenge. *Kidney International*, 73, 907–908.
- Parekh, R. S., Plantiga, L. C., Linda Kao, W. H., Meoni, L. A., Jaar, B. G., Fink, N. E. et al. (2008). The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney International*, 74, 1335–1342.
- Parfrey, P. S. & Foley, R. N. (1999). The Clinical Epidemiology of Cardiac Disease in Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*, 10, 1606–1615.
- Pereira, A. (2006). SPSS Guia Prático de utilização. (6ªed). Lisboa: Edições Sílabo, Lda.
- Pietrucha, A. Z., Bobrowska-Juszczuk, M., Mroczek-Czernecka, D., Wegrzynowska, M. & Piwowarska, W. (2005). Can duration and dispersion of QRS predict arrhythmic events?. *Folia Cardiologica*, 12(Suppl C), 531-534.
- Pueyo, E., Martinez, J. P. & Laguna, P. (2009). Cardiac repolarization analysis using the surfasse electrocardiogram. *Phil Trans R Soc*, 367.

- Ranpuria, R., Hall, M., Chan, C. T. & Unruh, M. (2008). Heart rate Variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 444–449.
- Rautaharju, P., Surawicz, B. & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram : Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*, 119, e241-e250.
- Redmond, A. & McClelland, H. (2006). Chronic kidney disease:risk factors, assessment and nursing care. *Nursing Standard*, 21(10), 48-55.
- Rubinger, D., Revis, N., Pollak, A., Luria, M. H. & Sapoznikov, D. (2004). Predictors of haemodynamic instability and heart rate variability during haemodialysis. *Nephrol Dial transplant*, 19, 2053–2060.
- Sá, R. & Perez, C. (2004). Dispersão do QT: seu significado clínico. *Revista da COCERJ*, 17(3), 183-191.
- Saravanan, P. & Davidson, N. C. (2010). Risk Assesssment for Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 553-559.
- Sarnak, M. J. (2003). Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 41(6 suppl 5), S11-S 17.

- Sarnak, M. J., Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L.L., et al. (2003). Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 108, 2154 - 2169.
- Schelling, J. R. & Sedor, J. R. (2004). The Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease: More than a Fat Chance?. *J Am Soc Nephrol*, 15, 2773–2774.i
- Schor, N., Santos, O. F. P. & Boima. (1999). Insuficiência renal aguda. In Sociedade Brasileira de Urologia, *Guia prático de urologia*. São Paulo: BG Editora e Produções Culturais Ltda
- Senen, K., Turhan, H., Erbay, A. R., Basar, N., Yasar, A. S., Sahin, O. et al. (2004). P-Wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *The European Journal of Heart Failure*, 6, 567-569.
- Shamseddin, M. K. & Parfrey, P. S. (2011). Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol*, 7, 145–154.
- Sredniawa, B., Musialik-Lydka, A., Jarsky, P., Sliwinska, A. & Kalarus, Z. (2005). Methods of Assessment and Clinical Relevance of QT Dynamics. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 5(3), 22–232.
- Star, R. A. (1998) Treatment of acute renal failure. *Kidney International*, 54, 1817–1831.

- Statens, D. J., Malik, M., Ward, D. E. & Camm, J. (1994). QT Dispersion: Problems of Methodology and Clinical Significance. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 5(8), 672-685
- Stengel, B., Tarver-Carr, M. E., Powe, N. R., Eberhardt, M. S. & Brancati, F. L. (2003). Lifestyle Factors, Obesity and the Risk of Chronic Kidney Disease. *Epidemiology*, 14(4), 479–487.
- Stewart, G. A., Gansevoort, R. T., Mark, P. B., Rooney, E., McDonagh, T. A., Dargie, H. J. et al. (2005). Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney International*, 67, 217-226.
- Straus, S. M. J. M., Kors, J. A., De Bruin, M. L., Van Der Hooft, C. S., Hofman, A., Heeringa, J. et al. (2006). Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden cardiac Death in a Population of Older Adults. *Journal of the American College of cardiology*, 47(2), 362–367.
- Surawicz, B. & Knilans, T. K. (2008). Chou's electrocardiography in clinical practice. (6^a Ed). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Szabo, Z., Kakuk, G., Fulop, T., Matyus, J. Balla, J., Karapti, I. et al. (2002). Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 1634-1638.
- Sztajzel, J. (2004). Heart Rate Variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *SWISS MED WKLY*, 134, 514–522.
- Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. (1996). Heart Rate Variability Standards of

Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *European Heart Journal*, 17, 354–381.

Tattersall, J., Dekker, F., Heimbürger, O., Jager, K. J., Lameire, N., Lindley, E. et al. (2011). When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 0, 1-5.

Terra, F. S., Costa, A. M. D., Figueiredo, E. T., Morais, A. M., Costa, M. D. & Costa, R. D. (2010). As principais complicações apresentadas pelos pacientes renais crónicos durante as sessões de hemodiálise. *Rev Bras Clin Med*, 8(3), 187–192.

Tomás E. & Pereira, T. (2010). Avaliação da repolarização ventricular em pacientes com hipertensão arterial – estudo comparativo. *Rev Bras Hipertens*, 17(3), 149-154.

Tonhajzerova, I., Ondrejka, I., Turianikova, Z., Javorka, K., Calkovska, A. & Javorka, M. (2012). Heart Rate Variability: An Index of the Brain-Heart Interaction. in Yamada, T., *Tachycardia*. InTech.

Turrini, P., Corrado, D., Basso, C., Nava, A., Bauce, B. & Thiene, G. (2001). Dispersion of Ventricular Depolarization-Repolarization: A Noninvasive Marker for Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*, 103, 3075-3080.

Valentim, B., Pereira, A., Coelho, P. & Pereira, T. (2013). Estudo da Sístole Elétrica Ventricular nos Insuficientes Renais Crónicos Hemodialisados. *Arq Bras Cardiol*, 100(3), 261-268.

- Vanderlei, L. C. M., Pastre, C. M., Hoshi, R. A., Carvalho, T. D. & Godoy, M. F. (2009). *Ver Bras Cir Cardiovasc*, 24(2), 205–217.
- Verhave, J. C., Hillege, H. L., Burgerhof, J. G. M., Gansevoort, R. T., Zeeuw, D. & Jong, P. E. (2005). The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney International*, 67, 1967–1973.
- Vita, G., Bellinghieri, G., Trusso, A., Constantino, G., Santoro, D., Monteleone, F. et al. (1999). Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney International*, 56, 232–237.
- Wang, F. W., Ye, P., Luo, L., Xiao, W. & Wu, H. (2010). Association of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing. *Nephrol Dial Transplant*, 25, 3924–3931.
- 92 – Watanabe, M. A. (2003). Heart Rate Turbulence: a Review. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 3(1), 10-22
- Weiner, D. E., Tighiouart, H., Amin, M. G., Stark, P. C., Macleod, B., Griffith, J. L. et al. (2004). Chronic Kidney Disease a risk factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: a Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1307–1315.
- Wu, V., Lin, L. & Wu, K. (2005). QT interval dispersion in dialysis patients. *Nephrology*, 10, 109-112.
- Yamagata, K., Ishida, K., Sairenchi, T., Takahashi, H., Ohba, S., Shiigai, T. et al. (2007). Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney International*, 71, 159–166.

- Yan, G., Lankipalli, R. S., Burke, J. F., Musco, S. & Kowey, P. R. (2003). Ventricular Repolarization Components on the Electrocardiogram cellular basis and clinical significance. *Journal of the American College of cardiology*, 42(3), 401-409.
- Yu, L., Santos, B. F. C., Burdmann, E. A., Suassuna, J. H. R. & Batista, P. B. P. (2007). Insuficiência Renal Aguda. *Diretrizes da AMB Sociedade Brasileira de Nefrologia*.
- Zoccali, C., Francesca, M. & Tripepi, G. (2003). Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney International*, 63(suppl 85), S105–S 110.
- Zoccali, C. (2006). Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiological perspective. *Kidney International*, 70, 26–33.
- Zuern, C., Barthel, P. & Bauer, A. (2011). Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Frontiers in Physiology*, 2(99), 1-8.

Anexos

Anexo 1 – Termo de Consentimento Informado

Março de 2014

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Pelo presente documento e de livre vontade, eu

aceito participar e colaborar neste estudo: “Avaliação electrocardiográfica do risco arritmico/ mortalidade durante a sessão de hemodiálise”.

Estando prevista a realização do exame Holter durante a sessão de hemodiálise, e a realização dum electrocardiograma de 12 derivações antes e depois da mesma, reconheço que todos os procedimentos me foram explicados e esclarecidos de forma clara e inequívoca, assim como a informação de que este estudo não acarreta qualquer risco ao meu tratamento.

Compreendo que tenho o direito de colocar agora ou durante o desenvolvimento do estudo, qualquer questão relacionada com o mesmo, a investigação e/ou métodos utilizados.

Foi-me garantido que toda a informação recolhida a meu respeito será guardada de forma confidencial, mantendo-se o meu anonimato.

Sou livre de não aceitar participar ou de desistir do mesmo em qualquer momento e sem nenhum tipo de penalização por este fato.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato e confidencialidade dos dados.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Assinatura do participante no estudo:

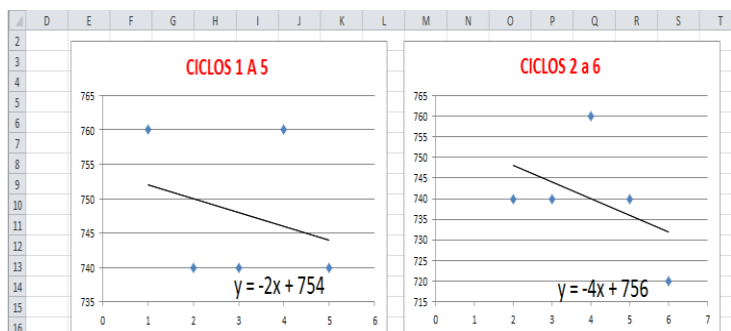
Castelo Branco, 2013/ /

Local e data: Hospital Amato Lusitano, Unidade Local Saúde de C. Branco, a decorrer durante o ano de 2013

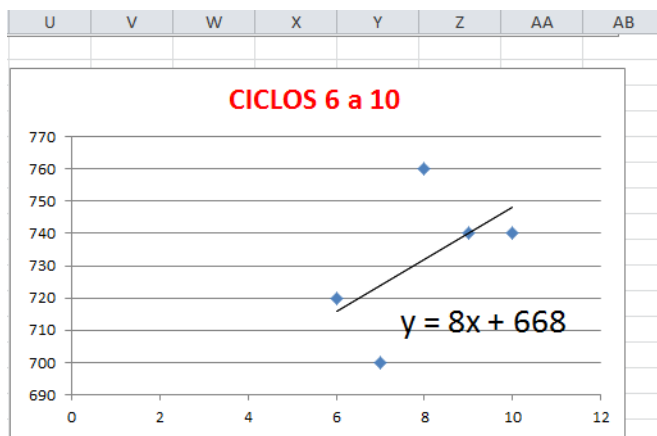
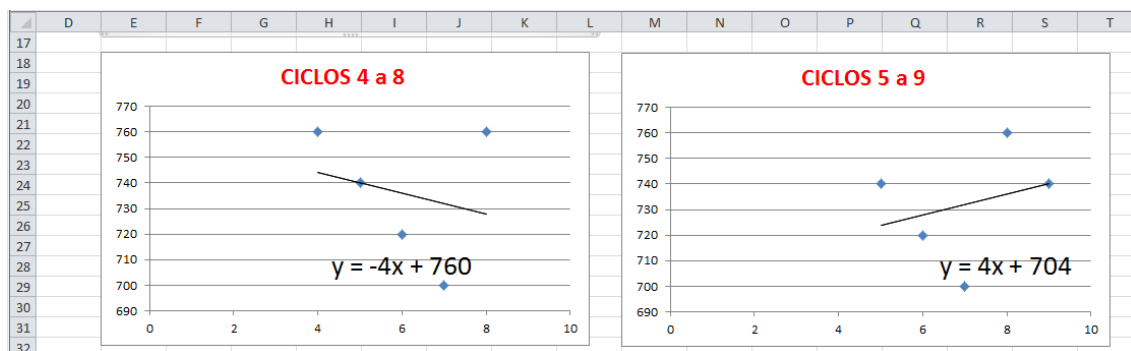
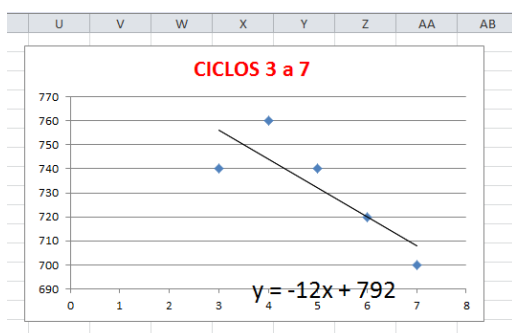
Identificação do investigador: Cláudia Cristina Barbosa de Almeida, Mestrando em Cardiopneumologia – Arritmologia Aplicada

Anexo 2 – Cálculo da Turbulence Slope

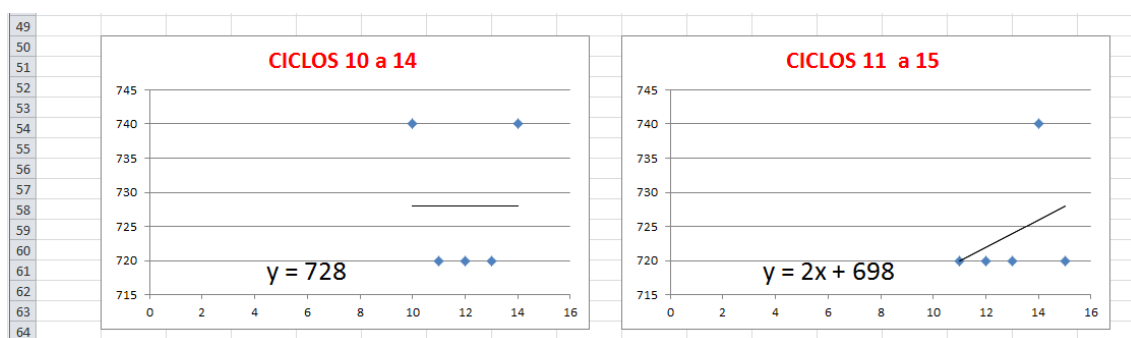
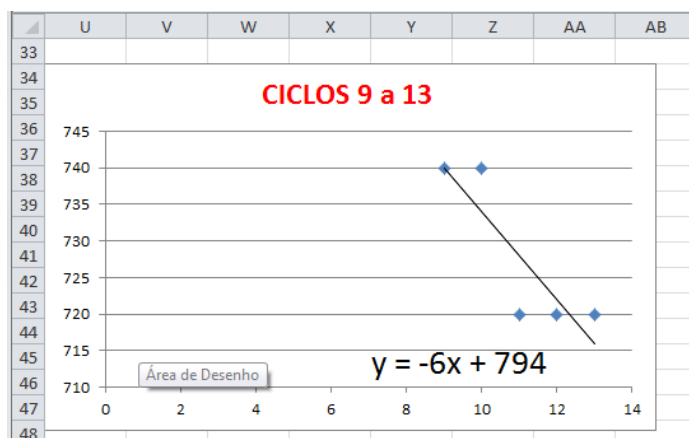
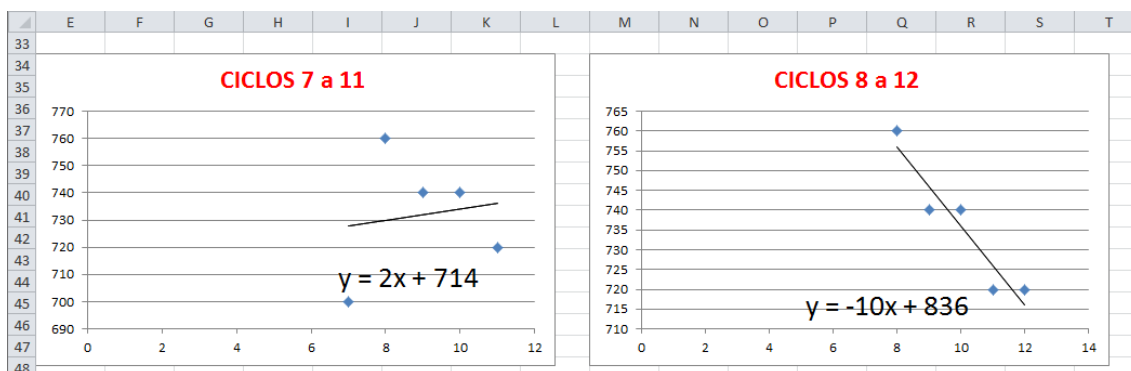
Março de 2014



	A	B
1	RR	Valor (mseg)
2	1	760
3	2	740
4	3	740
5	4	760
6	5	740
7	6	720
8	7	700
9	8	760
10	9	740
11	10	740
12	11	720
13	12	720
14	13	720
15	14	740
16	15	720



Março de 2014



Anexo 3 - Formulário

Março de 2014

FORMULÁRIO

Idade:	Género:	Altura:

ID:

Data:

Turno:

Gravador:

Hora:

Etiologia da Insuficiência renal Crónica:

Classificação Insuficiência Renal:

HEMODIÁLISE

Tempo diálise:	Nº Sessões:	Hora início:		
Duração:				
Dia da semana HD:	Hora final:			
Estratégia dialítica	Ca:	P:	PTH:	K:
Banho	Bic:	Na:		
Peso inicial:	Peso final:	Peso Seco:	Ganho:	Total UF:

TENSÃO ARTERIAL

	Início Diálise	Final Diálise
TA Sistólica		
TA Diastólica		
TA média		
<p>HIPOTENSÃO: SIM Não</p>		

Terapêutica:

ANTECEDENTES CV

	SIM	NÃO
Cardiopatia isquêmica		
EAM		
Ins. cardíaca		
AVC		
Vasculopatia periférica (Isquemia MI, pé Diabético, Amputação)		

FATORES RISCO CV

	SIM	NÃO
DM		
HTA		
Dislipidémias		

HVE: SIM NÃO

FUNÇÃO VE: Normal Diminuída

ÚLTIMA ANÁLISE LABORATORIAL

Cálcio	Hemoglobina	Colesterol	
Potássio	PCR	Albumina	
Ureia	Redução Ureia	PtHi (Parahormona)	
Creatinina	Fósforo		

INTERVALO QT

	Início Diálise	Final Diálise
QT		
QTc		
Dispersão QT		
Intervalo Tpeak-end		
Intervalo JTend		

Índice Sokolow Lyon:

Disritmias Holter		
Ritmo:		
FC mínima	FC média	FC máxima
ESV		
TSV	Sim	Não
EV		
	Polimórfica	Monomórfica
TV	Sim	Não

Variabilidade FC	
Domínio do Tempo	SDNN
	SDANN
	HRV Triangular Index
	rMSDD
Domínio da Frequência	HF
	LF
	HF/LF
	VLF
	ULF
	TP

QRS e Onda P		
	Início Diálise	Final Diálise
Dispersão QRS		
Dispersão P		